



Wirkmechanismen des Placeboeffekts

Nutzen und Anwendbarkeit in medizinischen Behandlungen

Kumulative Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

dem Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Julia Haas

geb. Wittkowski

in Neuwied

Marburg an der Lahn, Mai 2020

Vom Fachbereich Psychologie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180)
am 16.07.2020 als Dissertation angenommen.

Erstgutachterin: **PD Dr. Bettina K. Doering**

Zweitgutachter: **Prof. Dr. Winfried Rief**

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2020

Danksagung

Die Danksagung ist nicht Teil dieser Veröffentlichung.

– Fortsetzung Danksagung –

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT	1
1.1	Zusammenfassung.....	1
1.2	Abstract	3
2	HINTERGRUND	5
2.1	Placeboresponse und Placeboeffekt	5
2.2	Wirkmechanismen des Placeboeffekts.....	7
2.2.1	Erwartungen	8
2.2.2	Arzt–Patient Kommunikation	11
2.3	Placebobehandlungen in der klinischen Praxis	13
2.4	Ethische Problematik von Placebobehandlungen	14
2.5	Open-label Placebo	15
3	DARSTELLUNG DES DISSERTATIONSVORHABENS	17
3.1	Relevanz und Herleitung der Fragestellungen	17
3.2	Zielsetzung des Dissertationsvorhabens	19
4	ZUSAMMENFASSUNGEN DER STUDIEN	20
4.1	Studie 1: Durch Erwartungen induzierter Placeboeffekt bei Frauen mit Depression – eine experimentelle Untersuchung	20
4.2	Studie 2: Der Effekt von patientenzentrierter Kommunikation auf die Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme – eine experimentelle Untersuchung	22
4.3	Studie 3: Offene Placebobehandlungen – Wirksamkeitserwartungen und generelle Akzeptanz in der Allgemeinbevölkerung.....	24
5	DISKUSSION UND AUSBLICK	27
5.1	Einschränkungen	28
5.2	Perspektiven für die Forschung.....	31
5.3	Implikationen für die Praxis.....	34
5.4	Fazit.....	35

6	LITERATURVERZEICHNIS	36
7	ANHANG	I
	Anhang A1: Studie 1	I
	Anhang A2: Studie 2	XXVII
	Anhang A3: Studie 3	L
	Anhang B: Curriculum Vitae	LXXII
	Anhang C: Publikationsverzeichnis	LXXIV
	Zeitschriftenartikel (peer-reviewed)	LXXIV
	Kongressbeiträge	LXXIV
	Anhang D: Eidesstattliche Erklärung	LXXVI

1 ZUSAMMENFASSUNG UND ABSTRACT

1.1 Zusammenfassung

Diese Arbeit befasst sich mit der Untersuchung der Wirkmechanismen von Placeboeffekten sowie deren Nutzen und Anwendbarkeit in medizinischen Behandlungen. Die Erwartung der Patient*innen an ihre Behandlung hat sich für verschiedene Erkrankungen und insbesondere im Bereich akuter Schmerzen als zentraler Placebomechanismus erwiesen. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich dieser Einfluss zwischen verschiedenen Symptombereichen unterscheidet, sodass experimentelle Evidenz für weitere Patient*innengruppen notwendig ist. Neben der Erwartung der Patient*innen stellt die Arzt–Patient Beziehung einen weiteren Wirkmechanismus von Placeboeffekten dar. Dabei scheinen verschiedene Kommunikationsaspekte relevant zu sein, für die bisher noch keine einheitliche Konzeptualisierung vorliegt. Eine Klassifizierung von Kommunikationsstilen (arztzentriert vs. patientenzentriert) ist in anderen Forschungsbereichen üblich und könnte auch für die Untersuchung von Placeboeffekten ein sinnvolles Konzept darstellen. Wenn Placebointerventionen in der Praxis angewendet werden, was der Großteil der Allgemeinmediziner*innen tatsächlich regelmäßig tut, können damit zwar Erwartungseffekte sowie die Arzt–Patient Beziehung genutzt werden, jedoch steht die Täuschung durch das Placebo im Gegensatz zu ethischen Grundsätzen. Als mögliche Lösung für diese ethische Problematik dienen sogenannte offene, also transparent angebotene Placeboanwendungen (open-label placebos, OLPs), welche sich bereits für verschiedene Symptombereiche als wirksam erwiesen haben. Aufbauend auf dieser Studienlage präsentiert die folgende Arbeit experimentelle Studien zur genaueren Untersuchung der genannten Placebomechanismen, also Behandlungserwartungen und ärztlicher Kommunikation. Im Folgenden werden diese Studien kurz zusammengefasst.

Placeboeffekte und Behandlungserwartungen können laut Metaanalysen bei der pharmakologischen Behandlung depressiver Störungen eine große Rolle spielen. Um diese Effekte aber gezielt nutzen zu können, ist zunächst experimentelle Evidenz über deren genaue Wirksamkeit erforderlich. In einer ersten experimentellen Studie wird daher untersucht, ob eine Placeboeinnahme bei Patientinnen mit depressiver Störung (N = 94) einer anschließenden Traurigkeitsinduktion entgegenwirken kann und welche Rolle dabei die Erwartung an das Placebo spielt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Placeboeinnahme unter der Erwartung, ein schnellwirkendes Antidepressivum zu erhalten, trotz der experimentellen Traurigkeitsinduktion

zu einer Verringerung der Traurigkeit führt. Es werden dabei deutlich größere Effekte gefunden, als in einer Pilotstudie mit gesunden Probandinnen.

In einer zweiten experimentellen Studie wird eine standardisierte Interaktion zwischen Behandler*in und Patient*in gemäß der genannten Kommunikationsstile entwickelt und in einem für die Placeboforschung typischen experimentellen Paradigma implementiert. So gelingt ein wissenschaftlicher Basisschritt für eine spätere systematische Untersuchung dieser Kommunikationsstile im Zusammenhang mit Placeboeffekten. In der vorliegenden Studie wird zunächst untersucht, inwiefern der ärztliche Kommunikationsstil die Bereitschaft zu einer Medikamenteneinnahme innerhalb des Placeboparadigmas beeinflusst. Gesunde Probandinnen, die ein Konsultationsgespräch in einem patientenzentrierten Kommunikationsstil erhalten, zeigen anschließend eine höhere Bereitschaft, ein vorgeblich leistungssteigerndes Medikament vor einem Konzentrationstest einzunehmen, als Kontrollprobandinnen, die kein Konsultationsgespräch erhalten.

Um die praktische Anwendbarkeit ethisch vertretbarer OLP-Behandlungen zu erörtern, wird abschließend eine Online-Vignettenstudie mit einer großen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung ($N = 798$) präsentiert. Die Teilnehmer*innen erwarten dabei von einem Placebo mit Täuschung (deceptive placebo, DP) zur Behandlung einer Schlafstörung eine höhere Wirksamkeit als von einem OLP. Überraschenderweise bewerten sie das DP trotz der Täuschung auch als ethisch akzeptabler als das OLP.

Diese Dissertation unterstreicht durch experimentelle Daten die Anwendbarkeit und den Nutzen verschiedener Placebomechanismen zur Optimierung von medizinischen Behandlungen. So sind durch die Induktion positiver Erwartungen große Placeboeffekte bei Patientinnen mit depressiver Störung zu erreichen. Außerdem wird gezeigt, dass der ärztliche Kommunikationsstil Auswirkungen auf die Bereitschaft zu einer Medikamenteneinnahme haben zu scheint. Um Placebobehandlungen jedoch ethisch vertretbar in den klinischen Alltag zu integrieren, muss die Akzeptanz entsprechender ethisch vertretbarer Interventionen (OLP) in der Bevölkerung weiter erhöht werden.

1.2 Abstract

This work is dedicated to the investigation of placebo mechanisms as well as to their applicability and possible benefits in medical treatments. The expectancy of patients on their treatment has proven to be a central placebo mechanism in the treatment of different medical conditions, especially for acute pain. However, it must be assumed that the influence of expectancy varies between different symptoms. Thus, experimental evidence is necessary for additional patient groups. Besides the patients' expectancy, the physician–patient relationship represents another placebo mechanism, but, up to day, no consistent framework exists for the heterogeneous communication aspects, which have been investigated in this context. A classification of communication styles (doctor-centered vs. patient-centered), which is common in other research areas, could also be adapted to investigate placebo effects. When placebo interventions are applied in clinical practice, which is done by most physicians on a regular basis, the mechanisms of expectancy and physician–patient relationship are used to induce beneficial placebo effects. However, the deception involved in the placebo application disagrees with ethical standards. Open-label placebos (OLPs), i.e. placebos prescribed honestly, might solve this ethical problem and have already proven effective for the treatment of different symptoms. Based on these findings, the following thesis presents experimental studies on the two mentioned placebo mechanisms, i.e. patients' treatment expectations and physician–patient communication. The studies are briefly summarized below.

According to meta-analyses, placebo effects and treatment expectancy were found to have a large impact in the pharmacological treatment of depression. However, to use these effects, specific experimental evidence is crucial. Therefore, a first experimental study investigates whether the application of a placebo is capable of counteracting a sadness induction in clinically depressed patients ($N = 94$) and which role the participants' expectations towards the placebo play. The results reveal that taking the placebo with the expectation to receive a fast-acting antidepressant reduces the patients' sadness, although sadness is induced experimentally. The effects are found to be much larger than in a corresponding pilot study with healthy participants.

In a second experimental trial, a standardized interaction between provider and patient is developed in accordance with the mentioned classification of communication styles and is implemented in an experimental placebo paradigm. This constitutes a basic research step enabling future studies to investigate physicians' communication styles in the context of placebo effects. Initially, the influence of the two different communication styles on healthy

participants' willingness to take a medication is investigated. After receiving a medical consultation with a patient-centered communication style, participants' intention to take a performance-enhancing medication before performing a concentration test is significantly increased compared to the intention of participants who did not receive a consultation.

To examine the applicability of placebo treatment complying with ethical standards of health care, an online vignette-study on a large sample of the German lay population ($N = 798$) is presented. Participants express higher outcome expectations towards a deceptive placebo (DP) to treat a sleeping disorder than towards an OLP. Surprisingly, they also rate the DP as more acceptable than the OLP, although the first comprises a deception.

In summary, this thesis provides experimental evidence addressing the applicability and benefits of placebo mechanisms to optimize medical interventions. By inducing positive expectations, large placebo effects can be caused in patients with major depression. Furthermore, the findings show that the communication style of health care providers plays a major role on healthy persons' intention to take a medication. However, to implement open-label placebo treatments in daily health care, the acceptance towards such interventions in the general population should be further increased.

2 HINTERGRUND

2.1 Placeboresponse und Placeboeffekt

Der Begriff Placebo bezeichnet im Allgemeinen eine pharmakologisch-inaktive Substanz, die keinen Wirkstoff enthält, oder eine andere vergleichbare Scheinbehandlung (Finniss et al., 2010). Insbesondere in klinischen Studien, in denen Medikamente auf ihre Wirksamkeit überprüft werden sollen, kommen häufig Placebos als standardisierte Vergleichsbedingung zum Einsatz (Enck et al., 2013). In diesem Fall wird von randomisierten kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs) gesprochen. Die Proband*innen werden dabei randomisiert, also nach Zufallsprinzip, entweder der Medikamenten- oder der Placebogruppe zugeordnet, wobei letztere als Kontrollgruppe fungiert. Zur Beurteilung der Wirksamkeit des Medikaments wird typischerweise die Differenz der Symptombesserung in beiden Gruppen herangezogen. Wird in der Medikamentengruppe eine stärkere Symptombesserung als in der Placebogruppe beobachtet, wird dies auf medikamentenspezifische Effekte zurückgeführt (Kube & Rief, 2017). Doch auch in den Placebogruppen treten häufig substantielle Symptomverbesserungen auf, was bereits für verschiedene Symptombereiche nachgewiesen werden konnte (Schedlowski et al., 2015). Beispielsweise kamen Metaanalysen zu dem Schluss, dass bei Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Antidepressiva rund 68 % (Rief et al., 2009) oder sogar 75 % (Kirsch & Sapirstein, 1998) der Symptomverbesserung auch in den Placebogruppen auftrat. Bei der medikamentösen Behandlung von Schlafstörungen finden sich ähnliche Effekte; hier traten rund 64 % der Symptomverbesserungen auch in den Placebogruppen auf (Winkler & Rief, 2015).

Je nach Gruppenzugehörigkeit können mögliche Symptomverbesserungen auf verschiedene Effekte zurückgeführt werden, welche in Abbildung 1 grafisch dargestellt werden. Im folgenden Abschnitt soll insbesondere auf die in den Placebogruppen von RCTs beobachtbaren Effekte eingegangen werden. Diese werden unter dem Begriff Placeboresponse („Placeboantwort“) zusammengefasst. Einige unspezifische Effekte, die sie nicht auf den Vorgang der Pilleneinnahme oder das Behandlungssetting zurückzuführen sind, würden ebenfalls in gänzlich unbehandelten Kontrollgruppen (sog. natural course groups) auftreten und fließen in die Placeboresponse mit ein. Zu diesen unspezifischen Effekten gehören beispielsweise Symptomverbesserungen aufgrund des natürlichen Krankheitsverlaufs. Auch statistische Effekte, wie Regression zur Mitte, oder Antwortverzerrungen der Proband*innen, wie

beispielsweise die Tendenz, sozial erwünscht zu antworten (Schedlowski et al., 2015), können eine Rolle spielen.

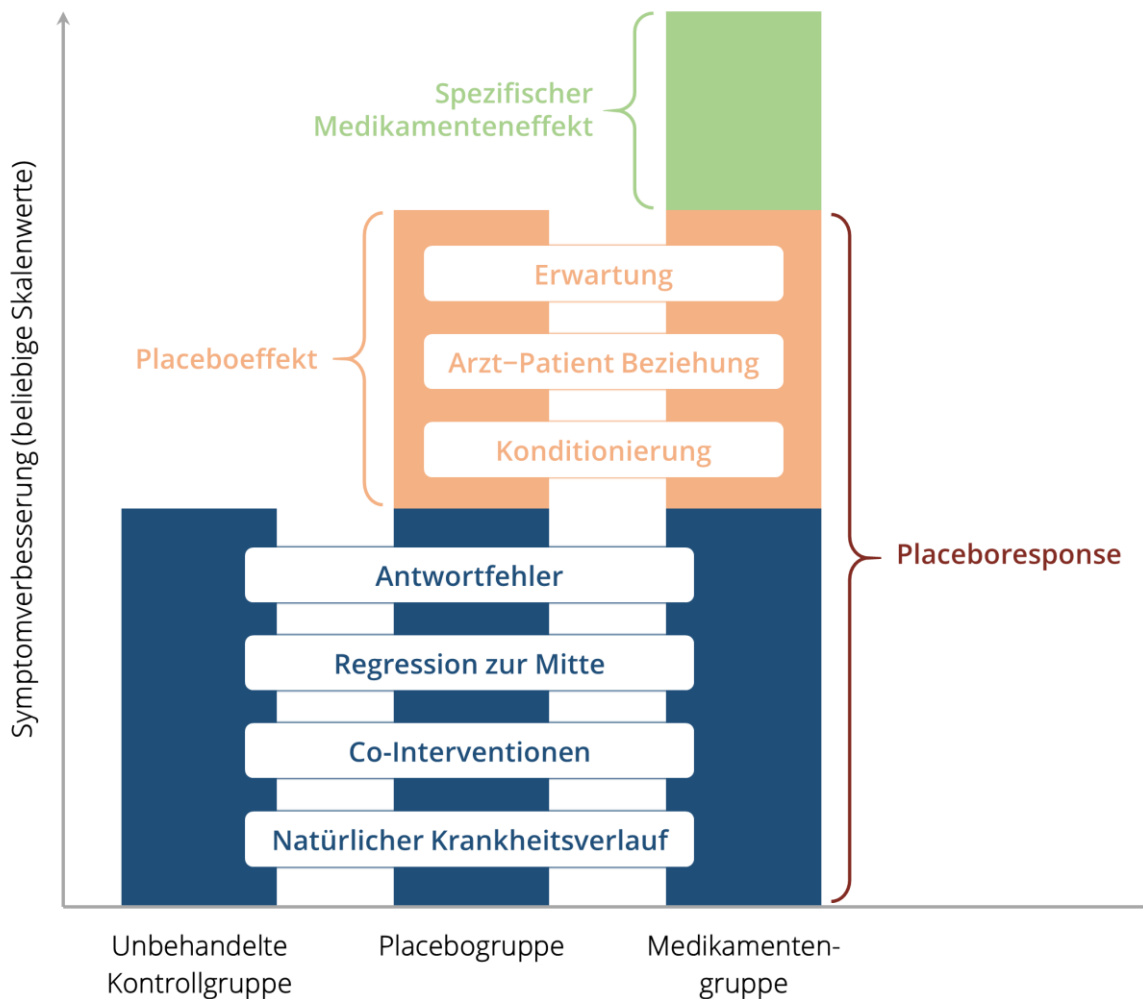


Abbildung 1. Effekte, die bei randomisiert-kontrollierten klinischen Studien in verschiedenen Studiengruppen zur Symptomverbesserung beitragen können, dargestellt als additives Modell (modifiziert nach Enck et al., 2013 und Schedlowski et al., 2015). Die relativen und absoluten Anteile dieser Effekte an der Symptombesserung können variieren und sind in der Grafik beliebig gewählt.

Von der Placeboresponse ist deshalb der sogenannte Placeboeffekt abzugrenzen, welcher lediglich diejenigen Effekte der Placeboresponse umfasst, die auf die Placeboeinnahme selbst bzw. die Kontextbedingungen einer Behandlung zurückzuführen sind und somit in unbehandelten Kontrollgruppen nicht auftreten würden (Enck et al., 2017; Evers et al., 2018; Schedlowski et al., 2015). Um Placeboeffekte also klar abgegrenzt von unspezifischen Effekten

erfassen zu können, ist der Einbezug von unbehandelten Kontrollgruppen zusätzlich zu Placebogruppen erforderlich, was in RCTs nur selten der Fall ist (Linde et al., 2011). Es ist davon auszugehen, dass Placeboeffekte nicht nur bei einer Placeboeinnahme, sondern auch bei der Einnahme von Medikamenten bzw. bei anderen spezifisch wirksamen Behandlungen einen substantiellen Einfluss haben (Evers et al., 2018). Führen in der Placebogruppe eines RCTs die Kontextbedingungen der klinischen Behandlung und der Vorgang der Substanzeinnahme zu einer Symptomverbesserung, sollten diese Effekte bei standardisierten Bedingungen ebenfalls in der Medikamentengruppe auftreten und auch hier zur Symptomverbesserung beitragen (Abbildung 1). Folglich spielen Placeboeffekte mit hoher Wahrscheinlichkeit auch bei alltäglichen medizinischen Behandlungen der klinischen Praxis eine Rolle und könnten gezielt genutzt werden, um Behandlungserfolge spezifischer Interventionen zu maximieren (Enck et al., 2013; Evers et al., 2018). Möglicherweise ergänzen Placeboeffekte die spezifischen Medikamenteneffekte dabei nicht nur additiv, wie zur einfacheren Veranschaulichung in Abbildung 1 dargestellt, sondern interagieren auch mit ihnen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn das Auftreten von medikamentenspezifischen Nebenwirkungen die Erwartung an die Wirksamkeit des Medikaments erhöht und somit den Placeboeffekt bei der Medikamenteneinnahme verstärkt (Kube & Rief, 2017).

2.2 Wirkmechanismen des Placeboeffekts

Der Placeboeffekt wird von drei zugrundeliegenden Mechanismen mediiert (Abbildung 1), deren Einfluss in zahlreichen Studien bestätigt wurde: Erwartungen der Patient*innen an ihre Behandlung, die Qualität der Arzt–Patient Beziehung, unter die auch die Arzt–Patient Kommunikation fällt, und Konditionierungs- bzw. Lernprozesse (Schedlowski et al., 2015). Im Folgenden soll genauer auf Erwartungen und die Arzt–Patient Kommunikation als Teil der Arzt–Patient Beziehung eingegangen werden. Obwohl einige Studienergebnisse dafür sprechen, dass Placebomechanismen miteinander interagieren (Howe et al., 2017; Reicherts et al., 2016) und möglicherweise die Arzt–Patient Kommunikation Placeboeffekte in erster Linie indirekt über veränderte Erwartungen von Patient*innen beeinflusst (Blasini et al., 2018), werden Erwartungen und die Arzt–Patient Kommunikation im Folgenden zur Übersichtlichkeit getrennt voneinander betrachtet. Die Begriffe Arzt–Patient Beziehung und Arzt–Patient Kommunikation schließen dabei Personen aller Geschlechter mit ein und umfassen neben Ärzt*innen ebenfalls andere behandelnde Personen, die mit Patient*innen interagieren.

2.2.1 Erwartungen

Eine Erwartung ist die empfundene Wahrscheinlichkeit, mit welcher ein Effekt, ein Ereignis oder eine Erfahrung in der Zukunft eintreten wird (Price et al., 2008). Für zahlreiche Erkrankungen und Symptombereichen liegt Evidenz dafür vor, dass Erwartungen von Patient*innen an eine Behandlung (also z.B. die Erwartung, dass die Therapie mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Linderung der Beschwerden führen wird) die tatsächlichen Behandlungseffekte beeinflussen können (Laferton et al., 2017). Beispielsweise hatte bei Parkinson-Patient*innen die Erwartung, eine wirksame Behandlung zu erhalten, einen größeren Einfluss auf die Verbesserung ihrer Symptomatik und Lebensqualität als die tatsächliche Behandlung (McRae et al., 2004). Auch bei Patient*innen mit chronischen Schmerzen zeigte sich ein Zusammenhang zwischen ihrer Erwartung, dass eine Amitriptylin-Behandlung die Schmerzen lindern würde, und der tatsächlichen Schmerzreduktion durch die Medikamenteneinnahme (Turner et al., 2002). Sogar bei Herz-Operationen führte der Aufbau einer positiven Erwartungshaltung vor dem Eingriff zu verbesserten Behandlungsergebnissen (Rief et al., 2017).

Ein Review über Antidepressiva-RCTs verdeutlicht, dass vermutlich auch bei der Pharmakotherapie depressiver Störungen Behandlungserwartungen den Symptomverlauf sowie das Erleben von Nebeneffekten beeinflussen können (Shedden Mora et al., 2011). In einem späteren Antidepressiva-RCT wurden die Erwartungen der Patient*innen bezüglich ihrer Gruppenzugehörigkeit systematisch erhoben. Glaubten sie, in der Medikamentengruppe zu sein, hatte dies einen größeren Einfluss auf die Symptomverbesserung als die tatsächliche Zugehörigkeit zur Medikamentengruppe – die Erwartung der Patient*innen an ihre Behandlung hatte also einen größeren Effekt als die Behandlung selbst (Laferton et al., 2018). Mit ihrer Vermutung über die eigene Gruppenzugehörigkeit liegen Proband*innen in Antidepressiva-RCTs trotz der Verblindung überdurchschnittlich häufig richtig, da sich das aktive Medikament oft an den auftretenden Nebenwirkungen erkennen lässt (Fisher & Greenberg, 1993). Manche Antidepressiva-RCTs setzen deshalb sogenannte aktive Placebos ein, die die Nebenwirkungen des zu testenden Medikaments nachahmen und so eine Entblindung erschweren (Moncrieff et al., 1998). Im Vergleich zu RCTs mit stummen Placebos (Placebos ohne spezifische Nebenwirkungen) verringern sich dann die Unterschiede zwischen den Medikamenten- und den Placebogruppen, da durch die verbesserte Verblindung auch von vergleichbaren Behandlungserwartungen in den jeweiligen Studiengruppen auszugehen ist (Moncrieff, 2006). Der Unterschied zwischen aktiven und stummen Placebos sowie Beispiele für beide werden in

Abbildung 2 dargestellt, welche verschiedene Placeboformen sowie übliche Begrifflichkeiten je nach Anwendung in der Praxis oder der Wissenschaft veranschaulicht.



Abbildung 2. Gegenüberstellung unterschiedlicher Placeboformen, die in der Praxis oder der Forschung Anwendung finden.

Bei sogenannten Komparator-Studien, die zwei verschiedene Antidepressiva miteinander vergleichen, werden häufig größere Effektstärken der Medikamente gefunden als bei entsprechenden RCTs mit Placebo-Kontrollgruppen (Sinyor et al., 2010). Auch dies spricht für den Einfluss von Erwartungen auf den Behandlungseffekt, da Patient*innen bei Komparator-Studien sicher sein können, in jedem Fall ein aktives Medikament zu erhalten, was zu positiveren Behandlungserwartungen führen kann. Wenn aber Patient*innen in Placebo-kontrollierten RCTs davon ausgehen, mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit ein

„unwirksames“ Placebo zu erhalten, kann dies zu negativeren Behandlungserwartungen führen (Rief & Glombiewski, 2012). Dies wird durch die Befunde eines weiteren Antidepressiva-RCTs deutlich, bei dem das übliche Studiendesign aus Medikamenten- und Kontrollgruppe mit einer offenen Medikamentengruppe ergänzt wurde, in der die Patient*innen wussten, dass sie kein Placebo, sondern sicher das Antidepressivum erhalten würden. In dieser Gruppe war die Behandlungserwartung positiver und es kam schneller zu Symptomverbesserungen als in der verdeckten Medikamentengruppe (Rutherford et al., 2017).

Erwartungen scheinen also bei der Behandlung verschiedener Erkrankungen eine wichtige Rolle zu spielen, doch es ist davon auszugehen, dass das Ausmaß dieses Einflusses zwischen unterschiedlichen Erkrankungen und Symptombereichen variiert. Die genannten Befunde für depressive Störungen stammen bisher größtenteils aus Antidepressiva-RCTs, wobei lediglich retrospektive Rückschlüsse auf Erwartungen als Placebomechanismus möglich sind statt klarer Nachweise kausaler Zusammenhänge. Im Bereich der Schmerzforschung liegen bereits zahlreiche Befunde aus experimentellen Studien vor, die den Einfluss von Erwartungseffekten auf die Schmerzreduktion auch kausal nachweisen. Zum Beispiel wurde in einer experimentellen Studie der Effekt der Behandlungserwartung auf die analgetische (schmerzlindernde) Wirkung eines Opioids bei gesunden Proband*innen getestet. Erwarteten die Teilnehmer*innen einen analgetischen Effekt, führte das Schmerzmittel zu einer größeren Schmerzreduktion als bei Teilnehmer*innen, die keinen analgetischen Effekt erwarteten. Die Erwartung eines hyperalgetischen (schmerzverstärkenden) Effekts führte sogar dazu, dass die analgetische Wirkung des Schmerzmittels ausblieb (Bingel et al., 2011). In anderen Schmerzexperimenten mit gesunden Teilnehmer*innen wurden ausschließlich Placebos eingesetzt, dabei aber die Erwartung induziert, ein Schmerzmedikament zu erhalten. Auch hier wurden große Placeboeffekte gefunden (Locher et al., 2017; Rief & Glombiewski, 2012). Die induzierte Erwartung, zu 100 % ein wirksames Analgetikum zu erhalten, führte zu größeren Placeboeffekten als die Erwartung, mit einer jeweiligen Wahrscheinlichkeit von 50 % entweder ein Analgetikum oder ein Placebo zu erhalten (Rief & Glombiewski, 2012). Waren Proband*innen unsicher, ob sie ein Medikament oder ein Placebo erhalten würden, führte der Einsatz eines aktiven Placebos auch hier zu größeren Placeboeffekten als der eines stummen – das Erleben von Nebenwirkungen erhöhte also auch hier vermutlich die Erwartung, ein aktives Medikament einzunehmen (Rief & Glombiewski, 2012). Experimentelle Placebostudien haben also weiterhin den Vorteil, dass sich durch die experimentelle Manipulation realitätsnähere Behandlungserwartungen abbilden lassen als in RCTs. Während die Möglichkeit, ein Placebo zu erhalten, bei RCTs zu negativeren Behandlungserwartungen führen kann, lässt sich in

Experimenten die Erwartung induzieren, mit Sicherheit ein aktives Medikament zu erhalten, was eher der Behandlungsrealität entspricht.

Für den Bereich depressiver Störungen besteht eine solche experimentelle Evidenzlage wie in der Schmerzforschung noch nicht. Experimentelle Hinweise auf große Erwartungseffekte auf die Stimmung zeigten sich jedoch schon in ersten Studien mit gesunden Proband*innen. Beispielsweise konnten Teilnehmer*innen, die regelmäßig Alltagsstress erlebten, über einen Zeitraum von drei Tagen selbstständig ein Placebo einnehmen, das entweder als Serotonin oder als Oxytocin beschrieben wurde. In beiden Gruppen zeigten sich geringere Stresswerte und depressive Symptome als in einer Wartekontrollgruppe (Darragh et al., 2016). Auch bei Teilnehmer*innen, die kürzlich eine ungewollte Trennung ihrer Beziehung erlebt hatten, hatte die Einnahme eines Placebos einen positiven Einfluss auf akute emotionale Symptome (Koban et al., 2017). Weiterhin konnte in einer Pilotstudie die Einnahme eines aktiven Placebos unter der Erwartung, ein schnellwirkendes Antidepressivum zu erhalten, einer anschließenden Traurigkeitsinduktion bei gesunden Probandinnen entgegenwirken (Glombiewski et al., 2019). Allerdings ist davon auszugehen, dass sich Behandlungserwartungen zwischen gesunden und erkrankten Personen unterscheiden, da Erkrankte unter realen Symptomen leiden und eine Behandlung für sie somit i.d.R. eine deutlich größere persönliche Relevanz hat als für gesunde Proband*innen, bei denen lediglich ähnliche Beschwerden kurzfristig im Labor simuliert werden können. Um also klare Schlüsse über die Bedeutung von Erwartungen bei depressiven Störungen ziehen zu können, sind experimentelle Studien an depressiv erkrankten Personen essentiell.

2.2.2 Arzt–Patient Kommunikation

Verschiedene Studien zeigen, dass auch die Interaktion zwischen Behandler*in und Patient*in Behandlungsergebnisse im Sinne von Placeboeffekten beeinflussen kann. Beispielsweise zeigte eine Akupunktur-Behandlung bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom bessere Effekte, wenn die Behandler*innen einen mit Empathie und Zugewandtheit angereicherten Kommunikationsstil anwandten (Kaptchuk et al., 2008). Patient*innen mit Rückenschmerzen, die ein validierendes Konsultationsgespräch erhielten, berichteten anschließend eine geringere Schmerzintensität als Patient*innen, mit denen ein invalidierendes Gespräch geführt wurde (Vangronsveld & Linton, 2012). Bei gesunden Proband*innen zeigte sich eine erhöhte Schmerzschwelle während einer experimentellen Schmerzinduktion, wenn ein vermeintlicher Arzt ihnen in einem vorherigen Gespräch verbal und nonverbal viel Aufmerksamkeit schenkte (Czerniak et al., 2016). In diesen beispielhaften Studien wurden also einzelne Aspekte der Arzt–

Patient Kommunikation hinsichtlich ihrer Rolle für Placeboeffekte untersucht, wie z.B. die ärztliche Empathie. Eine Metaanalyse fasste bereits die Effekte von ärztlicher Empathie auf den Behandlungserfolg zusammen und bestätigte kleine, aber signifikante Einflüsse (Howick et al., 2018). Eine weitere Metaanalyse untersuchte die Rolle der Arzt–Patient Beziehung auf einer allgemeinen Ebene und schloss verschiedene Studien mit ein, die die unterschiedlichsten Aspekte der Interaktion oder Beziehung zwischen Behandler*in und Patient*in untersuchten. Die Autor*innen schlussfolgern, dass die Arzt–Patient Beziehung Behandlungsergebnisse signifikant beeinflussen könne, betonen aber die Heterogenität der untersuchten Beziehungsaspekte (Kelley et al., 2014).

Diese Heterogenität der in den verschiedenen Studien untersuchten Beziehungs- oder Interaktionsaspekte verdeutlicht, dass noch keine allgemein anerkannte, theoretisch fundierte Konzeptualisierung vorliegt, in die sich die genannten ärztlichen Verhaltensweisen oder Eigenschaften der Arzt–Patient Kommunikation einordnen lassen und die alle Aspekte der Arzt–Patient Beziehung als Placebomechanismus abdeckt. Howe, Leibowitz und Crum (2019) schlagen für eine solche Konzeptualisierung die Dimensionen Wärme und Kompetenz vor. Sie adaptierten diese Dimensionen aus Konzepten der Sozialpsychologie und weisen darauf hin, dass sich die meisten Kommunikationsaspekte, die bisher im Zusammenhang mit Placeboeffekten in verschiedenen Studien untersucht wurden, inhaltlich sinnvoll diesen beiden Dimensionen zuordnen ließen. Außerhalb der Placeboforschung dominiert hingegen eine andere Konzeptualisierung bei der Untersuchung der Arzt–Patient Kommunikation. Hier hat sich eine Klassifizierung von Kommunikationsstilen etabliert, wobei meist ein patientenzentrierter von einem arztzentrierten Kommunikationsstil unterschieden wird.

Auch diese Begrifflichkeiten sind in der Literatur nicht einheitlich definiert, doch zumeist wird der patientenzentrierte Kommunikationsstil als zugewandter und empathischer beschrieben. Gefühle der Patient*innen werden dabei validiert, Fragen eher offen formuliert und auf eine für Laien verständliche Sprache geachtet (Epstein & Street, 2007; Graugaard & Finset, 2000). Im Gegensatz dazu wird bei einem arztzentrierten Kommunikationsstil auf somatische Aspekte und wissenschaftliche Fakten fokussiert, es werden Fachbegriffe verwendet und überwiegend geschlossene Fragen gestellt (Graugaard & Finset, 2000; Hiller et al., 2015). Ein patientenzentrierter Stil wirkt sich gegenüber einem arztzentrierten vorteilhaft auf verschiedene Behandlungsaspekte aus (McMillan et al., 2013). Er scheint Angst bei der Vermittlung einer Krebsdiagnose zu reduzieren (Zwingmann et al., 2017), Depression vorzubeugen (Neumann et al., 2007) und Symptomverbesserungen zu begünstigen (Howick et

al., 2018; Wodskou et al., 2014). Auch mit Hinblick auf die genannte Literatur bezüglich der Rolle von Empathie und Zugewandtheit für Placeboeffekte ist also zu erwarten, dass ein patientenzentrierter Kommunikationsstil Placeboeffekte begünstigen könnte, allerdings liegen zum aktuellen Zeitpunkt noch keine Studien vor, in denen diese Kommunikationsstile systematisch innerhalb typischer experimenteller Placeboparadigmen variiert und untersucht werden.

2.3 Placebobehandlungen in der klinischen Praxis

Viele Hausärztinnen und Allgemeinmediziner sind sich Placeboeffekten in der klinischen Praxis offenbar bewusst. Systematische Reviews zeigen, dass ein Großteil der Ärzt*innen verschiedener Länder bereits mindestens einmal während ihrer Berufstätigkeit eine Placebobehandlung in der klinischen Praxis eingesetzt hat (Fässler et al., 2010; Linde et al., 2018). Allerdings werden dabei weniger Placeboeffekte bei einer wirksamen Behandlung nutzbar gemacht, sondern reale Placebos als Scheinbehandlung eingesetzt. Dies können neben reinen Placebos, also wirkstofflosen Substanzen wie Zuckerpillen (Abbildung 2), auch aktive Medikamente oder Arzneimittel sein, die eingesetzt werden, obwohl kein pharmakologischer Einfluss auf die zu behandelnden Symptome zu erwarten ist. Unter diese sogenannten unreinen Placebos fallen z.B. Antibiotika, die gegen virale Infektionen verschrieben werden (Abbildung 2). Unreine Placebos oder vergleichbare unspezifische Therapien werden von vielen Ärzt*innen im Alltag regelmäßig eingesetzt und die Nutzung von Placeboeffekten wird dabei von ihnen als einer der meistgenannten Gründe angeführt (Linde et al., 2018).

Für die Einstellung von Patient*innen und Laien gegenüber solchen Placebobehandlungen in der Praxis scheint die Beurteilung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses eine große Rolle zu spielen: Umfragen unter Patient*innen deuten darauf hin, dass eine Mehrheit Placebobehandlungen als akzeptabel bewertet, solange die behandelnden Ärzt*innen bei der Behandlung einen bedeutsamen Nutzen und keine Risiken erwarten (Hammami et al., 2019; Hull et al., 2013; Ortiz et al., 2016). Sowohl Patient*innen mit depressiver Störung als auch gesunde Kontrollproband*innen gaben bei einer Befragung eine hohe Bereitschaft an, sich bei einer zukünftigen depressiven Episode auf eine Placebobehandlung einzulassen, nachdem sie über die hohen Placeboeffekte bei diesem Störungsbild aufgeklärt worden waren (Feffer et al., 2016). Gleichzeitig zeigen verschiedene Studien aber auch, dass die meisten Patient*innen viel Wert auf eine transparente Informationsvermittlung durch ihre Ärzt*innen sowie auf die eigene

Autonomie bei Behandlungsentscheidungen legen (Bishop et al., 2014; Hull et al., 2013; Ortiz et al., 2016), was die ethische Problematik von Placebobehandlungen in der Praxis verdeutlicht.

2.4 Ethische Problematik von Placebobehandlungen

Seit Jahrzehnten wird die ethische Vertretbarkeit der praktischen Anwendung von Placebos unter Wissenschaftlerinnen und Ethikern diskutiert (Annoni & Miller, 2014). Befürworter*innen schätzen eine Placebobehandlung unter bestimmten Umständen als moralisch akzeptabel ein und beziehen sich in ihrer Argumentation sowohl auf die oben beschriebenen hohen Zustimmungsraten von Patient*innen als auch auf die Berücksichtigung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses. So sei der therapeutische Einsatz von Placebos dann vertretbar, wenn positive Placeboeffekte für die spezifische Symptomatik zu erwarten sind, die individuellen Nachteile für die behandelte Person vergleichsweise gering ausfallen und keine bessere medikamentöse Option besteht (Annoni & Miller, 2014; Cohen & Shapiro, 2013; Gold & Lichtenberg, 2014). In der Leitlinie für medizinische Ethik der American Medical Association (AMA) wird hingegen betont, dass der Einsatz von Placebos ohne das Wissen der Patient*innen ihr generelles Vertrauen in medizinische Behandlungen verringern kann, weshalb Placebobehandlungen nur nach transparenter Informationsvermittlung und mit dem Einverständnis der zu behandelnden Person eingesetzt werden sollten (American Medical Association, 2016).

In der bisher beschriebenen klinischen Anwendung von Placebos werden Patient*innen jedoch nicht wahrheitsgemäß über die Behandlung aufgeklärt. Wenn sie in diesem Rahmen über Art und Inhalt der Therapie getäuscht werden und stattdessen ein aktives Medikament erwarten, widerspricht dies ihrem Recht auf transparente Informationsvermittlung und dem Prinzip der informierten Einwilligung (Informed Consent) (Asai & Kadooka, 2013; Miller & Colloca, 2011). Folglich werden sie auch nicht in die Entscheidung zu dieser Behandlung einbezogen. Ein solcher Einbezug von Patient*innen in medizinische Entscheidungen wird aber aus ethischen Gründen als wichtiger Bestandteil der modernen Arzt–Patient Beziehung betrachtet, um das Recht von Patient*innen auf Autonomie zu respektieren (Stiggelbout et al., 2015). Werden Patient*innen gleichberechtigt in Behandlungsentscheidungen eingebunden, erhöht dies ihre Zufriedenheit mit der Behandlung (Adams et al., 2001; Ashraf et al., 2013; Kim et al., 2008). In den letzten Jahren hat sich das Shared Decision-Making (SDM; „partizipative Entscheidungsfindung“) als Konzept der Wahl etabliert, welches die folgenden vier Schritte beinhaltet: (1) Information über die anstehende Entscheidung; (2) Aufzeigen der verschiedenen

Möglichkeiten und Erklärung der jeweiligen Vor- und Nachteile; (3) unterstützende gemeinsame Diskussion der Präferenzen und Überlegungen des/der Patient*in; (4) Treffen oder Aufschieben der Entscheidung und Besprechung möglicher Folgeschritte (Stiggelbout et al., 2015). Obwohl die konsequente Umsetzung aller vier Schritte bislang in der Praxis kaum stattfindet (Stiggelbout et al., 2015), wird eine bestmögliche Implementierung in verschiedenen Ländern zunehmend angestrebt (Dimopoulos-Bick et al., 2019; Härter et al., 2017; Lloyd et al., 2013). Eine Placebointervention mit Täuschung, wie sie in der Praxis regelmäßig angewandt wird (Linde et al., 2018), stellt hingegen eine hierarchische Form der Behandlungsentscheidung ohne Einbezug der Patient*innen dar und steht somit im Widerspruch zum Konzept des SDM. Eine Nutzung von Placebointerventionen in der Praxis und eine gleichzeitige gemeinsame Entscheidungsfindung auf Augenhöhe scheinen sich also zunächst gegenseitig auszuschließen.

2.5 Open-label Placebo

Einen vielversprechenden Ansatz zur Lösung der oben beschriebenen ethischen Problematik von Placebobehandlungen bieten sogenannte Open-label Placebos (OLPs), also offene Placeboanwendungen. Beim Einsatz von OLPs wird transparent darüber informiert, dass es sich um Placebos handelt, die keinen aktiven Wirkstoff enthalten, sodass sich die Patient*innen bewusst und gleichberechtigt für oder gegen die Behandlung entscheiden können (Evers et al., 2018; Kaptchuk et al., 2010). Die ethische Problematik der Täuschung liegt hier also nicht vor. Erstmals wurde eine OLP-Behandlung von Kaptchuk und Kollegen (2010) bei Patient*innen mit Reizdarmsyndrom erforscht und die von ihnen eingesetzte Instruktion für Proband*innen wurde seitdem inhaltlich von Autor*innen späterer OLP-Studien weitgehend übernommen. Die folgenden Inhalte wurden dabei vermittelt: (1) Placebos können bei verschiedenen Beschwerden Symptomverbesserungen bewirken; (2) Der Körper kann automatisch auf die Einnahme einer Pille reagieren, weil er darauf konditioniert wurde, ähnlich wie Pavlovs Hund auf den Klang der Glocke; (3) Eine positive Einstellung gegenüber dem Placebo ist hilfreich, aber nicht notwendig; (4) Eine gewissenhafte Einnahme ist für eine Wirkung des Placebos erforderlich (Ballou et al., 2017; Kaptchuk et al., 2010). Die Reizdarm-Patient*innen der genannten Studie zeigten nach der OLP-Behandlung signifikant stärkere Symptomverbesserungen als eine unbehandelte Kontrollgruppe (Kaptchuk et al., 2010). Auch bei Heuschnupfen (Schaefer et al., 2016), Migräne (Kam-Hansen et al., 2014), tumorbedingter Fatigue (Hoenemeyer et al., 2018; Zhou et al., 2018), chronischen (Carvalho et al., 2016; Kleine-Borgmann et al., 2019) und akuten Schmerzen (Kube et al., 2019; Locher et al., 2017) sowie bei Prüfungsangst (Schaefer et al., 2019) wurden Placeboeffekte durch die Einnahme von

OLPs gefunden. Für Depression (Kelley et al., 2012) und für Wundheilung (Mathur et al., 2018) konnten solche Effekte nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse einer Umfrage per Telefoninterview legen nahe, dass Laien den Einsatz von OLPs unter bestimmten Umständen befürworten. Über drei Viertel der Befragten bewertete eine Behandlung durch OLP bei mittleren Bauchschmerzen ohne ernsthafte Ursache als akzeptabel (Hull et al., 2013). Es fehlen aber derzeit noch Studien, die systematisch untersuchen und vergleichen, ob Laien OLPs tatsächlich als ethisch akzeptabler als sogenannte Deceptive Placebos (DPs), also Placebos mit Täuschung, bewerten.

3 DARSTELLUNG DES DISSERTATIONSVORHABENS

3.1 Relevanz und Herleitung der Fragestellungen

Placeboeffekte können bei der Behandlung verschiedener Störungsbilder einen positiven Einfluss auf die Symptomreduktion haben (Enck et al., 2013; Schedlowski et al., 2015). Metaanalysen weisen darauf hin, dass beim Einsatz von Antidepressiva ein substantieller Teil der Effekte auf Placeboeffekte zurückzuführen ist (Kirsch & Sapirstein, 1998; Rief et al., 2009). Erwartungen scheinen dabei einen zentralen Wirkmechanismus darzustellen (Laferton et al., 2018; Rutherford et al., 2017). Um kausale Schlüsse ziehen zu können, fehlt jedoch experimentelle Evidenz in diesem Bereich. Bei gesunden Stichproben und klar umgrenzten, experimentell relativ einfach zu manipulierenden Beschwerden, wie beispielsweise akuten Schmerzen, wurden Placeboeffekte bereits in zahlreichen experimentellen Studien nachgewiesen (Bingel et al., 2011; Kube et al., 2019; Reicherts et al., 2016; Rief & Glombiewski, 2012). Doch die experimentelle Befundlage zu Placeboeffekten bei der Einnahme von Antidepressiva ist bisher dünn. Die Ergebnisse eines Experiments mit einer gesunden Stichprobe lassen große Placeboeffekte zumindest auf einen Teilbereich depressiver Beschwerden (Traurigkeit) vermuten: Die Einnahme eines Placebos mit der Erwartung, ein schnellwirkendes Antidepressivum einzunehmen, konnte einer anschließenden Traurigkeitsinduktion entgegenwirken (Glombiewski et al., 2019). Um aber Rückschlüsse auf Menschen mit Depressionen ziehen zu können, soll im ersten Schritt dieser Dissertation zunächst ein solches klassisches Placeboexperiment – allerdings erstmals mit einer klinischen Stichprobe – durchgeführt werden (Studie 1). Bei weiblichen Teilnehmerinnen mit einer depressiven Episode werden die Effekte einer Placeboeinnahme auf die Induktion akuter Traurigkeit untersucht. Dabei wird die Erwartung an das Placebo experimentell manipuliert.

Die Arzt–Patient Beziehung stellt einen weiteren Wirkmechanismus von Placeboeffekten dar (Schedlowski et al., 2015), wobei insbesondere Aspekte der Arzt–Patient Kommunikation eine große Rolle zu spielen scheinen, wie z.B. die ärztliche Empathie (Howick et al., 2018). Die bisher untersuchten Kommunikations- und Interaktionsaspekte sind aber sehr heterogen (Kelley et al., 2014) und es liegt noch keine etablierte einheitliche Konzeptualisierung für die Arzt–Patient Kommunikation als Placebomechanismus vor (Howe et al., 2019). Außerhalb der Placeboforschung ist eine Klassifizierung von Kommunikationsstilen (arztzentriert vs. patientenzentriert) üblich (Epstein & Street, 2007; Graugaard & Finset, 2000; McMillan et al., 2013). Dies könnte auch eine sinnvolle Konzeptualisierung für den Placebomechanismus der

Arzt–Patient Kommunikation darstellen. Doch bevor Einflüsse dieser Kommunikationsstile auf Placeboeffekte untersucht werden können, ist zu überprüfen, ob eine standardisierte Manipulation der Kommunikationsstile in einem für die Placeboforschung typischen experimentellen Paradigma umsetzbar ist. Deshalb stellt Studie 2 einen Exkurs innerhalb dieser Dissertation dar, in dem keine Placeboeffekte untersucht werden sollen. Stattdessen soll an dieser Stelle zunächst als Basisschritt eine standardisierte Interaktion zwischen Behandler*in und Proband*in gemäß den genannten Kommunikationsstilen entwickelt und implementiert werden. Dabei soll überprüft werden, inwiefern Probandinnen nach einer solchen Manipulation der Arzt–Patient Kommunikation überhaupt zu einer einmaligen vermeintlichen Medikamenteneinnahme im Sinne eines experimentellen Placeboparadigmas bereit sind. Aus diesem Grund wird in Studie 2 der Kommunikationsstil in vorgeblich ärztlichen Konsultationsgesprächen für gesunde Probandinnen experimentell variiert und untersucht, welchen Effekt dies auf ihre Entscheidung für oder gegen die einmalige Einnahme eines vermeintlich leistungssteigernden Medikaments (in Wirklichkeit ein Placebo) hat.

In der klinischen Praxis werden (meist unreine) Placebos durch viele Mediziner*innen tatsächlich regelmäßig eingesetzt (Fässler et al., 2010; Linde et al., 2018). Dabei sollen Placeboeffekte und also auch die zugrundeliegenden Wirkmechanismen Erwartung und Arzt–Patient Beziehung genutzt werden (Linde et al., 2018), doch die Täuschung, die solche Placebobehandlungen zwangsläufig beinhalten, stellt ein ethisches Problem dar. Solange Patient*innen in realen Behandlungen beim Einsatz von Placebos getäuscht werden, ist keine informierte Einwilligung in die Behandlung im Sinne eines Informed Consent möglich. Open-label Placebos (OLPs) umgehen dieses Problem und werden unter transparenter Aufklärung eingesetzt (Kaptchuk et al., 2010). Bei mehreren Erkrankungen und Beschwerden konnten bereits symptomreduzierende Effekte durch OLPs gefunden werden (Charlesworth et al., 2017). Doch für die Implementierung solcher OLP-Behandlungen in die klinische Praxis spielen auch die Haltung der Allgemeinbevölkerung gegenüber dieser Art der Placebobehandlung sowie ihre Wirksamkeitserwartungen eine Rolle, um die Placeboeffekte zu maximieren (Enck et al., 2013). Die Behandlung mit „Täuschungs-Placebos“ (deceptive placebos, DPs) wird von vielen Laien unter bestimmten Umständen als vertretbar bewertet (Feffer et al., 2016; Ortiz et al., 2016). Da aber gleichzeitig Ehrlichkeit und ein transparentes Vorgehen von Ärzt*innen von den meisten Laien als essentiell betrachtet werden (Bishop et al., 2014; Ortiz et al., 2016), ist zu vermuten, dass die Akzeptanz gegenüber OLPs in der Allgemeinbevölkerung höher ist als gegenüber DPs. Das Ziel von Studie 3 dieser Dissertation

ist es deshalb, Erwartungen und Akzeptanz der Allgemeinbevölkerung gegenüber OLPs mit denen gegenüber DP's zu vergleichen.

3.2 Zielsetzung des Dissertationsvorhabens

Aus der dargestellten Forschungslage leiten sich die folgenden Fragestellungen des Dissertationsvorhabens ab:

Studie 1: Kann die Einnahme eines Placebos bei weiblichen Teilnehmerinnen mit derzeitiger depressiver Episode die Wirkung einer anschließenden Traurigkeitsinduktion abschwächen? Welche Rolle spielt dabei die Erwartung an die Placeboeinnahme?

Studie 2: Wie ist eine standardisierte Implementierung unterschiedlicher Kommunikationsstile von Behandler*innen (arztzentriert vs. patientenzentriert) innerhalb eines experimentellen Placeboparadigmas umsetzbar? Unterscheidet sich die Bereitschaft gesunder Probandinnen zu einer vermeintlichen Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit vom ärztlichen Kommunikationsstil?

Studie 3: Wie unterscheiden sich Einstellungen in der Allgemeinbevölkerung gegenüber offenen Placebobehandlungen (OLPs) von denen gegenüber klassischen Placebobehandlungen mit Täuschung (DP's)? Sind die Behandlungserwartungen an DP's höher? Werden OLP's als ethisch akzeptabler bewertet?

4 ZUSAMMENFASSUNGEN DER STUDIEN

4.1 Studie 1: Durch Erwartungen induzierter Placeboeffekt bei Frauen mit Depression – eine experimentelle Untersuchung

Wittkowski, J., Rief, W., Glombiewski, J.A., Winkler, A., & Doering, B.K. (2020). Expectation-induced placebo effect on acute sadness in women with major depression: An experimental investigation. Manuscript accepted for publication in *Journal of Affective Disorders*.

Hintergrund: Metaanalysen randomisiert-kontrollierter Studien zur Wirksamkeit von Antidepressiva haben gezeigt, dass auch in den Placebogruppen dieser Studien substantielle Symptomverbesserungen auftraten und demnach ein Teil der Wirkung von Antidepressiva auf Placeboeffekte zurückzuführen ist (Kirsch et al., 2008; Rief et al., 2009). Erwartungen scheinen als Placebomechanismus bei Depression eine besonders große Rolle zu spielen (Enck et al., 2013; Shedden Mora et al., 2011) und mediierten offenbar den Placeboeffekt bei der Einnahme von Antidepressiva (Rutherford et al., 2017). In einer Pilotstudie mit gesunden Probandinnen konnte experimentell gezeigt werden, dass die einmalige Einnahme eines Placebos mit der Erwartung, ein schnellwirkendes Antidepressivum zu erhalten, einer anschließenden Traurigkeitsinduktion entgegenwirkte (Glombiewski et al., 2019). Um Rückschlüsse auf Patientinnen mit Depression ziehen zu können, wurde dieses Experiment abgewandelt und an einer klinischen Stichprobe durchgeführt.

Methode: Es wurden weibliche Teilnehmerinnen ($N = 94$) rekrutiert, die zum Zeitpunkt der Erhebung die Kriterien einer depressiven Episode erfüllten. Als Coverstory erhielten sie die Information, dass ein schnellwirkendes Antidepressivum in Form eines Nasensprays getestet werden sollte. Per Randomisierung im Verhältnis 2:1:1 wurden die Teilnehmerinnen einer von drei Gruppen zugeteilt. Die Experimentalgruppe ($n = 48$) erhielt die Information, das vermeintliche Antidepressivum einzunehmen, während die Erwartungs-Kontrollgruppe ($n = 24$) wahrheitsgemäß informiert wurde, ein Placebo zu erhalten. Beide Gruppen nahmen ein Placebo-Nasenspray aus Sesamöl und einer geringen Menge Capsaicin zur Simulierung von Nebenwirkungen ein (aktives Placebo). Eine weitere Kontrollgruppe ($n = 22$) erhielt kein Nasenspray. Bei allen drei Gruppen wurde im Anschluss Traurigkeit mittels etabliertem Film-Paradigma induziert. Die subjektiv erlebte Traurigkeit der Teilnehmerinnen wurde zu drei Messzeitpunkten über numerische Ratingskalen erhoben: vor der Randomisierung (Baseline), nach der Randomisierung und nach der Traurigkeitsinduktion. Die Auswertung der Daten

erfolgte mittels 3x3-faktorieller Varianzanalyse (ANOVA) mit dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt und dem Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit. Als abhängige Variable wurden dabei Differenzwerte der Traurigkeit in Relation zur Baseline betrachtet. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte der ANOVA wurden mit anschließenden Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen (zweiseitige Testungen) weiterführend untersucht.

Ergebnisse: Die ANOVA ergab einen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit ($F [2, 91] = 15.08; p \leq .001$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt von Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ($F [2.86, 130.04] = 13.61; p \leq .001$). Die paarweisen Vergleiche zeigten, dass es keine signifikanten Gruppenunterschiede zum Messzeitpunkt nach der Randomisierung gab. Nach der Traurigkeitsinduktion unterschieden sich allerdings alle Gruppen signifikant voneinander mit den höchsten Traurigkeits-Werten in der Kontrollgruppe und den geringsten Werten in der Experimentalgruppe (Hedge's $g = 0.75 - 1.49$). In der Kontrollgruppe stieg die Traurigkeit erwartungsgemäß nach der Filmsequenz an ($\Delta_{\text{Post-Film} - \text{Post-Randomisierung}} = 6.16; p = .043$; Hedge's $g = 0.74$). In der Erwartungs-Kontrollgruppe blieb sie währenddessen unverändert und in der Experimentalgruppe nahm die Traurigkeit sogar ab ($\Delta_{\text{Post-Film} - \text{Post-Randomisierung}} = -8.84; p \leq .001$; Hedge's $g = 0.92$).

Diskussion: In dieser Studie konnte erstmals experimentell gezeigt werden, dass eine Placeboeinnahme bei Probandinnen mit Depression akuter Traurigkeit entgegenwirken kann. Erwarteten die Teilnehmerinnen, ein schnellwirkendes Antidepressivum einzunehmen, nahm ihre Traurigkeit sogar ab – trotz Traurigkeitsinduktion. Diese Effekte waren größer als in der Pilotstudie mit gesunden Probandinnen und betonen somit die große Rolle von Placeboeffekten und Erwartungen depressiver Patientinnen bei ihrem Umgang mit Traurigkeit auslösenden Stimuli. Anknüpfende Studien sollten den Placeboeffekt in Bezug auf die Depressionssymptomatik sowie bei längerfristigen Placeboeinnahmen untersuchen, um Rückschlüsse auf Placeboeffekte in der Behandlung durch Antidepressiva zu ermöglichen.

4.2 Studie 2: Der Effekt von patientenzentrierter Kommunikation auf die Bereitschaft zur Medikamenteneinnahme – eine experimentelle Untersuchung

Wittkowski, J., Rief, W., Weiß, F., Doering, B.K., Kleinstäuber, M., Ruwoldt, S., Sarter, L., Thomas, R., & Rheker, J. (submitted). The effect of patient-centered communication on medication intake: An experimental investigation. Manuscript submitted for publication in *Psychology, Health & Medicine*.

Hintergrund: Der Einbezug von Patient*innen in medizinische Entscheidungen ist nicht nur aus ethischen Gründen wünschenswert (Stiggelbout et al., 2015), sondern scheint auch positive Effekte auf ihre Zufriedenheit mit der Behandlung (Ashraf et al., 2013) sowie die Symptomschwere (Clayman et al., 2016) zu haben. Für einen solchen Einbezug wird auch die Arzt–Patient Kommunikation zunehmend als bedeutsam angesehen (Hargraves et al., 2016; Joseph-Williams et al., 2014), welche möglicherweise einen Einfluss auf die Entscheidungsfindung von Patient*innen zu haben scheint (Nicolai et al., 2016). Dabei lässt sich ein patientenzentrierter von einem arztzentrierten Kommunikationsstil unterscheiden, wobei sich der patientenzentrierte durch viel Zugewandtheit und Empathie der behandelnden Person auszeichnet, während beim arztzentrierten eine rationale und faktenorientierte Haltung eingenommen wird (Epstein & Street, 2007; Graugaard & Finset, 2000; McMillan et al., 2013). In der vorliegenden Studie wurde eine standardisierte Anwendung dieser Kommunikationsstile entwickelt und im Rahmen eines typischen experimentellen Placeboparadigmas implementiert. Der Zusammenhang des Kommunikationsstils zur Entscheidungsfindung der Proband*innen wurde anhand der beispielhaften Entscheidung für oder gegen die vermeintliche Medikamenteneinnahme untersucht.

Methode: Es wurden gesunde weibliche Teilnehmerinnen ($N = 120$) unter der Coverstory rekrutiert, dass ein konzentrationssteigerndes Medikament untersucht werde. Alle Probandinnen wurden durch einen Informationsfilm über das vermeintliche Medikament aufgeklärt. Per Randomisierung wurden sie einer von drei Gruppen zugeteilt. Zwei der Gruppen erhielten zusätzlich zum Informationsfilm ein Konsultationsgespräch bei einer vermeintlichen Ärztin, die entweder einen patientenzentrierten Kommunikationsstil (PZ-Gruppe) oder einen arztzentrierten Kommunikationsstil (AZ-Gruppe) anwandte. Die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe und erhielt kein Konsultationsgespräch. Im Anschluss konnten alle Teilnehmerinnen entscheiden, ob sie das vermeintliche Medikament (in Wirklichkeit ein

Placebo) vor der Durchführung eines Konzentrationstests einnehmen wollten. Diese Entscheidung diente als behaviorales Primär-Outcome. Zusätzlich wurde die Einnahmefähigkeit der Probandinnen zu drei Messzeitpunkten über visuelle Analogskalen erfasst: zur Baseline, nach der Aufklärung mittels Informationsfilm sowie nach dem Konsultationsgespräch. Die Datenanalyse erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test sowie 3x3-faktorieller Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt, dem Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit und der Einnahmefähigkeit zur Baseline als Kovariate. Als abhängige Variable wurden dabei Differenzwerte der Einnahmefähigkeit in Relation zur Baseline betrachtet. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte der ANCOVA wurden mit anschließenden Bonferroni-korrigierten paarweisen Vergleichen (einseitige Testungen) weiterführend untersucht.

Ergebnisse: Die Gruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich ihrer Entscheidung für oder gegen die Medikamenteneinnahme. Die ANCOVA ergab jedoch einen signifikanten Interaktionseffekt von Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt auf die Einnahmefähigkeit ($F [3.63, 210.23] = 3.52; p = .011$). Die anschließenden paarweisen Vergleiche zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen der PZ-Gruppe und der Kontrollgruppe nach dem Konsultationsgespräch ($\Delta_{\text{PZ-Gruppe} - \text{Kontrollgruppe}} = 11.28; p = .033$) mit einer höheren Einnahmefähigkeit in der PZ-Gruppe. Die AZ-Gruppe unterschied sich von keiner der beiden anderen Gruppen signifikant. Allerdings zeigte sich nur in der PZ-Gruppe ein signifikanter Anstieg der Einnahmefähigkeit nach dem Konsultationsgespräch ($\Delta_{\text{Post-Konsultation} - \text{Post-Film}} = 15.44; p \leq .001$); in der AZ-Gruppe veränderte sich die Einnahmefähigkeit durch das Konsultationsgespräch nicht.

Diskussion: In dieser Studie ist es gelungen, eine standardisierte Anwendung verschiedener Kommunikationsstile zu entwickeln und im Rahmen eines typischen experimentellen Placeboparadigmas zu implementieren. Dabei erhöhte ein ärztliches Konsultationsgespräch die Bereitschaft zur einmaligen Einnahme eines vermeintlich konzentrationsfördernden Medikaments, wenn es mit patientenzentriertem Kommunikationsstil geführt wurde. Diese Tendenz zeigte sich jedoch nicht in Gruppenunterschieden beim tatsächlichen Einnahmeverhalten. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz könnten in der unterschiedlichen Sensitivität der Messinstrumente liegen oder in Tendenzen der Teilnehmerinnen zu sozial erwünschtem Verhalten. Zukünftige Studien sollten die Auswirkungen von ärztlichen Kommunikationsstilen bei klinischen Populationen mit klaren Behandlungsbedürfnissen und bei längerfristigen Medikamenteneinnahmen untersuchen.

4.3 Studie 3: Offene Placebobehandlungen – Wirksamkeitserwartungen und generelle Akzeptanz in der Allgemeinbevölkerung

Wittkowski, J., Rief, W., & Doering, B.K. (under review). Open-label placebo treatment: Outcome expectations and general acceptance in the lay population. Manuscript submitted for publication in *International Journal of Behavioral Medicine*.

Hintergrund: Die Mehrheit der Hausärzt*innen und Allgemeinmediziner*innen wendet in der Praxis manchmal Placebobehandlungen an (Fässler et al., 2010; Linde et al., 2018). Insbesondere sogenannte unreine Placebos, also Substanzen mit Wirkstoff, von denen aber bei der spezifischen Verschreibung kein pharmakologischer Effekt erwartet wird, kommen regelmäßig zum Einsatz (Linde et al., 2018), um Placeboeffekte zu nutzen (Fässler et al., 2010). Unter bestimmten Umständen bewerten Patient*innen Placebobehandlungen als akzeptabel (Hull et al., 2013; Ortiz et al., 2016), aber dennoch beinhaltet eine solche Täuschung eine ethische Problematik, da sie im Gegensatz zum Recht der Patient*innen auf Aufklärung und Transparenz bei medizinischen Behandlungen steht. Sogenannte offene Placebobehandlungen (open-label placebo, OLP), bei denen Patient*innen wahrheitsgemäß darüber informiert werden, dass sie ein Placebo ohne Wirkstoff erhalten, könnten dieses Dilemma lösen und haben sich bereits bei verschiedenen Symptombereichen als wirksam erwiesen (Charlesworth et al., 2017). Über die Einstellungen von Laien gegenüber diesem neuartigen Ansatz ist jedoch erst wenig bekannt. Deshalb wurden in der vorliegenden Studie Wirksamkeitserwartungen und die allgemeine Akzeptanz von OLP in einer großen Laienstichprobe systematisch untersucht und mit jenen gegenüber klassischen Täuschungs-Placebos (deceptive placebo; DP) verglichen.

Methode: Für die experimentelle Online-Studie wurden Teilnehmer*innen der Allgemeinbevölkerung ($N = 814$) rekrutiert. Sie lasen zunächst eine Fallvignette über eine Person mit primärer Insomnie, welcher von ihrem Arzt nicht näher bezeichnete Pillen gegen die Schlafprobleme verschrieben wurden. Nachdem die Proband*innen per Randomisierung einer von zwei Gruppen zugeteilt wurden, erhielten sie je nach Gruppenzugehörigkeit einen unterschiedlichen zweiten Teil der Vignette. In der Vignette der OLP-Gruppe wurden die Pillen als offene Placebobehandlung beschrieben, während sie in der Vignette der DP-Gruppe als Placebobehandlung mit Täuschung beschrieben wurden. Sowohl nach dem ersten als auch nach dem zweiten Teil der Vignette wurden die Erwartungen der Proband*innen über den Credibility Expectancy Questionnaire (CEQ) erhoben. Im Anschluss an den zweiten Teil der Vignette wurde zudem über zwei Items erhoben, als wie akzeptabel die jeweilige Placebobehandlung

bewertet wurde. Die Daten von 798 Teilnehmer*innen wurden mittels 2x2x2-faktorieller multivariater Varianzanalyse (MANOVA) mit dem Innersubjektfaktor Messzeitpunkt, dem Zwischensubjektfaktor Gruppenzugehörigkeit und den beiden CEQ-Skalen Credibility („Plausibilität“ der Behandlung) und Expectancy („Erwartung“ an die Behandlung) als abhängige Variablen analysiert. Signifikante Haupt- und Interaktionseffekte der MANOVA wurden mit anschließenden 2x2-faktoriellen ANOVAs und *t*-Tests weiterführend untersucht. Gruppenunterschiede hinsichtlich der Akzeptanz der Behandlung wurden über *t*-Tests ermittelt. Post-hoc wurden zudem Mediationsanalysen berechnet, um zu überprüfen, ob der Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Akzeptanz der Behandlung über Credibility oder Expectancy mediiert wurde.

Ergebnisse: Die MANOVA ermittelte einen signifikanten Haupteffekt der Gruppenzugehörigkeit ($F [2, 795] = 20.25; p \leq .001$) sowie einen signifikanten Interaktionseffekt aus Gruppenzugehörigkeit und Messzeitpunkt ($F [2, 795] = 38.97; p \leq .001$). Diese Effekte zeigten sich für beide abhängige Variablen auch in den folgenden ANOVAs. Die anschließenden *t*-Tests zeigten, dass zum zweiten Messzeitpunkt in der DP-Gruppe sowohl für Credibility als auch für Expectancy höhere Werte als in der OLP-Gruppe vorlagen. Auch die *t*-Tests bezüglich der Akzeptanz der Behandlung zeigten für beide Akzeptanz-Items signifikante Gruppenunterschiede auf mit jeweils höheren Werten in der DP-Gruppe. Anschließende Mediationsanalysen zeigten, dass dieser Zusammenhang zwischen der Gruppenzugehörigkeit und den beiden Akzeptanz-Items signifikant über Credibility mediiert wurde. Höhere Credibility führte dabei zu höherer Akzeptanz. Expectancy stellte einen weiteren signifikanten Mediator für den Zusammenhang der Gruppenzugehörigkeit mit einem der beiden Akzeptanz-Items dar, auch hier führte höhere Expectancy zu höherer Akzeptanz.

Diskussion: Hypothesenkonform hatten die Teilnehmer*innen positivere Behandlungserwartungen an eine Placebobehandlung mit Täuschung als an eine offene Placebobehandlung. Überraschenderweise bewerteten sie allerdings die Behandlung mit Täuschung auch als akzeptabler. Dies lag möglicherweise u. a. an indirekten Effekten, die über höhere Credibility und Expectancy in Bezug auf das Täuschungs-Placebo vermittelt wurden. Je positiver die Erwartungen der Proband*innen an die Behandlung waren, desto höher war auch ihre Akzeptanz der jeweiligen Behandlung. Da Placebobehandlungen in der klinischen Praxis bereits regelmäßig Anwendung finden, liefern diese Ergebnisse wichtige Implikationen für Ärzt*innen. Um Placebobehandlungen ethisch vertretbar zu gestalten, kann die Erhebung von Erwartungen der Patient*innen an OLP-Interventionen hilfreich sein. Auf diese Weise könnten

OLP-Behandlungen bei jenen Patient*innen eingesetzt werden, die positive Erwartungen daran haben und die Intervention folglich mit hoher Wahrscheinlichkeit auch als akzeptabel empfinden. Insgesamt trägt die Studie zu einem besseren Verständnis der Einstellungen von Laien gegenüber Placebobehandlungen bei.

5 DISKUSSION UND AUSBLICK

In dieser Dissertation wurde in experimentellen Studiendesigns untersucht, inwiefern Placeboeffekte und zugrundeliegende Wirkmechanismen in der klinischen Praxis angewandt und genutzt werden können. Dabei ist es gelungen, in allen drei Studien eine hohe experimentelle Standardisierung zu erreichen, während gleichzeitig ein enger Bezug zur Praxis besteht.

In Studie 1 wurden große Placeboeffekte bei Patientinnen mit depressiven Störungen gefunden. Dabei konnte erstmals experimentell bestätigt werden, dass die Erwartung an eine Placeboeinnahme unmittelbare Einflüsse auf eine kurzfristige Stimmungsveränderung der Probandinnen hatte. Eine Placeboeinnahme unter der Erwartung, ein Antidepressivum zu erhalten, führte zu einer Verringerung der aktuellen Traurigkeit der Teilnehmerinnen – obwohl im Anschluss an die Placeboeinnahme Traurigkeit über ein etabliertes Paradigma induziert wurde. Sogar eine Placeboeinnahme mit dem Wissen, ein Placebo einzunehmen, konnte der Traurigkeitsinduktion entgegenwirken, hatte aber geringere Effekte als die Einnahme mit der Erwartung eines Antidepressivums. Alle Effektstärken, sowohl zwischen als auch innerhalb der Gruppen, stellten sich als groß heraus. Die Placebo- und Erwartungseffekte bei der vorliegenden klinischen Stichprobe waren damit deutlich höher als in einer vorherigen Pilotstudie mit gesunden Probandinnen (Glombiewski et al., 2019), was die klinische Relevanz der Ergebnisse betont. Da experimentelle Daten in diesem Bereich der Placeboforschung bisher fast ausschließlich aus Studien mit gesunden Teilnehmer*innen stammten, stellt die Erhebung der großen klinischen Stichprobe aus Patientinnen mit gesicherter Diagnose einer depressiven Episode eine besondere Stärke der Studie dar.

In Studie 2 wurde die Arzt–Patient Kommunikation untersucht, die als Teil der Arzt–Patient Beziehung einen weiteren Placebomechanismus darstellt. Da in der Placeboforschung bisher sehr heterogene Kommunikationsaspekte untersucht wurden, für die sich noch keine einheitliche Konzeptualisierung etabliert hat, wurde in Studie 2 im Sinne eines Exkurses eine standardisierte Interaktion zwischen Behandler*in und Proband*in entwickelt und implementiert, welche sich an der Klassifizierung von Kommunikationsstilen aus anderen psychologisch-medizinischen Forschungsbereichen orientierte. Dabei konnte in einem experimentellen Studiendesign ein patientenzentrierter mit einem arztzentrierten Kommunikationsstil verglichen werden. Es wurde überprüft, welchen Einfluss diese Manipulation der Arzt–Patient Kommunikation auf die Bereitschaft gesunder Probandinnen zu einer einmaligen, angeblich leistungssteigernden Medikamenteneinnahme im Rahmen eines für

die Placeboforschung typischen experimentellen Paradigmas hatte. Im Vergleich zu Probandinnen, die kein Konsultationsgespräch erhielten, führte eines mit patientenzentrierter Kommunikation zu einer erhöhten Einnahmehereitschaft. Dieser Effekt konnte allerdings nicht für das tatsächliche Einnahmeverhalten der Probandinnen bestätigt werden. Weiterhin fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Einnahmehereitschaft zwischen den beiden Kommunikationsstilen. Allerdings bewirkte der patientenzentrierte Stil einen Anstieg der Einnahmehereitschaft innerhalb der Gruppe, was durch den arztzentrierten Stil nicht geschah. Die gleichzeitige Erhebung eines behavioralen und eines subjektiven Maßes sowie die Messwiederholung der Einnahmehereitschaft stellen somit Stärken des Studiendesigns dar, die eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse ermöglichen. Weiterhin wurden in dieser Studie erstmals die genannten Kommunikationsstile im Rahmen eines experimentellen Placebo-paradigmas implementiert, sodass die Ergebnisse einen wichtigen Basisschritt für die Untersuchung der Arzt–Patient Kommunikation als Placebomechanismus darstellen.

In Studie 3 wurden Einstellungen gegenüber Placebobehandlungen in der Allgemeinbevölkerung erhoben. Für die Online-Vignettenstudie konnte eine sehr große Laien-Stichprobe aus über 800 Personen rekrutiert werden. Per Randomisierung wurde manipuliert, ob die Teilnehmer*innen eine Vignette zu einer offenen (OLP) oder zu einer verdeckten (DP) Placebobehandlung bei Insomnie erhielten. Der experimentelle Charakter stellt die Besonderheit dieser Online-Erhebung dar. Dabei zeigte sich, dass die Teilnehmer*innen die DP-Behandlung als plausibler empfanden und eine höhere Wirksamkeit dieser Behandlung erwarteten. Überraschenderweise bewerteten sie die DP-Behandlung auch als ethisch akzeptabler als die OLP-Behandlung, obwohl letztere keine Täuschung beinhaltet. Über post-hoc Mediationsanalysen stellte sich heraus, dass die höhere Akzeptanz der DP-Behandlung offenbar durch einen indirekten Effekt über die höheren Erwartungen an diese Behandlung zu erklären ist. Für den Einsatz von Placebobehandlungen in der klinischen Praxis liefert diese Studie folglich wichtige Implikationen, welche im Abschnitt 5.3 angeführt werden.

5.1 Einschränkungen

Neben den genannten Stärken sollen auch einige Limitationen dieser Dissertation aufgeführt und diskutiert werden. In den Studien 1 und 2 wurden nur weibliche Teilnehmerinnen rekrutiert, um mögliche Konfundierungen der Ergebnisse durch Geschlechtereffekte zu verhindern, welche sowohl die Wahrnehmung des Kommunikationsstils als auch den Umgang mit eigenen Emotionen beeinflussen könnten (Feldman Barrett et al.,

2000; Sandhu et al., 2009). In Studie 1 ermöglichte die ausschließliche Untersuchung weiblicher Teilnehmerinnen zudem den direkten Vergleich zur Pilotstudie mit gesunden Probandinnen (Glombiewski et al., 2019). Obwohl in Studie 3 das männliche Geschlecht kein Ausschlusskriterium darstellte, ordneten sich auch hier über drei Viertel der teilnehmenden Personen dem weiblichen Geschlecht zu. Die Proband*innen aller drei Studien waren zudem im Durchschnitt sehr jung und hoch gebildet. Diese Selektivität der Stichproben hinsichtlich des Geschlechts, des Alters und der Bildung stellt somit eine studienübergreifende Einschränkung dieser Dissertation dar, welche die Generalisierbarkeit auf Männer sowie ältere Populationen mit geringerem Bildungsgrad und somit die externe Validität der Daten limitiert. Aus diesem Grund sollten anknüpfend an diese Arbeit Replikationsstudien mit männlichen Probanden sowie heterogeneren Stichproben hinsichtlich Alter und Bildung durchgeführt werden.

Eine weitere studienübergreifende Limitation besteht im experimentellen Charakter der Studien, welcher eine Reduktion der Untersuchungsinhalte auf eine sehr standardisierte Simulation einer medizinischen Behandlung erforderte. Weder eine Untersuchungssituation im Labor (Studien 1 und 2) noch das Lesen einer Fallvignette (Studie 3) entspricht der Komplexität der Behandlungsrealität, was Rückschlüsse auf die alltägliche Praxis begrenzt. So wurden in den Studien 1 und 2 lediglich einmalige Medikamenteneinnahmen simuliert, während die meisten Krankheiten und insbesondere Depressionen aber eine regelmäßige bzw. langfristige Medikation erfordern. Die Studien 2 und 3 beinhalteten zudem die Behandlung von Symptomen, die vermutlich für den Großteil der Proband*innen nicht von persönlicher Relevanz waren. Allerdings sind gerade solche wissenschaftlichen Basisschritte von besonders großer Bedeutung, da die Untersuchung eines langfristigen Einsatzes von Placebos bei Patient*innenstichproben mit realen Beschwerden, denen so eine möglicherweise spezifisch wirksamere Medikation vorenthalten würde (Miller & Colloca, 2011), eine deutlich größere ethische Problematik darstellen würde. Aus diesem Grund sind sowohl die Untersuchung von Proband*innen ohne klare Behandlungsindikation (Studien 2 und 3) als auch die Simulation einmaliger Medikamenteneinnahmen (Studien 1 und 2) essentiell, um anschließend auf der Grundlage einer soliden Evidenzbasierung komplexere und realitätsnähere Studien mit Patient*innenstichproben und längerfristigen Placeboeinnahmen planen zu können. Weiterhin ermöglichen Experimente im Gegensatz zu den meisten anderen psychologischen Forschungsmethoden die Aufdeckung von Kausalitäten und die bestmögliche Reduktion möglicher Konfundierungen, was die geringe Methodenvielfalt innerhalb dieser Dissertation relativiert.

Nach studienübergreifenden Limitationen sich auch Limitationen der Einzelstudien zu beachten. Eine wichtige Limitation von Studie 1 besteht darin, dass die Erwartung der Teilnehmerinnen an das Nasenspray, welche ein zentrales Konzept der Studie ist, nicht erhoben wurde. Eine solche Erhebung hätte allerdings die Coverstory der Studie aufgedeckt und war aus diesem Grund nicht möglich. Die Erwartung der Teilnehmerinnen wurde stattdessen über die Randomisierung manipuliert und die Glaubwürdigkeit dieser Manipulierung wurde im Rahmen eines Nachgesprächs kritisch überprüft. Weiterhin ist für die Ergebnisinterpretation von Studie 1 zu beachten, dass es sich bei der Emotion Traurigkeit lediglich um einen einzelnen Aspekt depressiven Affekts handelt und akute Traurigkeit nicht mit der stetigen Niedergeschlagenheit, die depressive Patient*innen erleben, gleichgesetzt werden darf. Die in der Studie experimentell induzierte Traurigkeit entsprach einem kurzfristigen emotionalem Zustand und ist demnach nicht als Indikator für die Symptomschwere einer Depression zu verstehen. Aus diesem Grund ist kein direkter Vergleich der Ergebnisse zu Placeboeffekten auf eine depressive Symptomatik möglich. Dies relativiert jedoch nicht die Bedeutsamkeit der Studienergebnisse, weil erstmals die Demonstration, dass Placeboeffekte auch bei depressiven Patientinnen einen großen Einfluss auf die aktuelle Stimmung haben können, gelungen ist.

In Studie 2 wurden die Konsultationsgespräche nicht von tatsächlichen Ärztinnen geführt, sondern von Masterstudierenden, die sich als Ärztinnen ausgaben. Dies limitiert die externe Validität zusätzlich zu den oben genannten Einschränkungen. Zudem wurde aus ökonomischen Gründen auf eine externe Kontrolle der Umsetzung der beiden Kommunikationsstile (beispielsweise durch Videoaufzeichnungen mit anschließendem Rating durch eine neutrale Person) verzichtet. Die bestmögliche Durchführung der Gespräche im jeweiligen Kommunikationsstil wurde jedoch gewährleistet, indem detaillierte Gesprächsleitfäden mit klaren Verhaltensvorgaben erstellt wurden und indem die Studierenden ihre Rolle zuvor ausführlich einstudierten. Schließlich fielen große, wenn auch nicht signifikante Baseline-Unterschiede in der Einnahmefähigkeit zwischen den Gruppen auf, welche trotz der Randomisierung sowie der ausreichenden Stichprobengröße auftraten. Indem die Baseline-Werte als Kovariate in die Berechnungen aufgenommen wurden, konnte für diese Unterschiede dennoch kontrolliert werden.

Die Erhebung der Akzeptanz der Behandlung über zwei Einzelitems stellt eine Schwäche in Studie 3 dar. Obwohl sich die verwendeten Items bereits in einer vorherigen Studie bewährt hatten (Ortiz et al., 2016), wäre die Entwicklung und anschließende Validierung einer Skala mit mehreren Items zur Erhebung der Akzeptanz wünschenswert gewesen. Schließlich ist zu

diskutieren, inwiefern Unterschiede zwischen den beiden Vignetten in der Wortwahl bei der Beschreibung des Placebos eine Rolle für die Erwartungen und die Akzeptanz der Teilnehmer*innen gespielt haben könnten. Wenngleich ein etabliertes OLP-Rational verwendet wurde, besteht die Möglichkeit, dass durch die Erklärungen zu Placeboeffekten wissenschaftlichere bzw. technischere Formulierungen gewählt wurden als in der DP-Vignette. Die Erklärungen zum DP könnten von den Teilnehmer*innen als simpler empfunden worden sein, da das Procedere einer alltäglichen Medikamentenverschreibung entsprach. Es ist also denkbar, dass sich die Unterschiede zwischen den Gruppen in einer Präferenz der Teilnehmer*innen für simple Anweisungen statt komplexer Informationen begründet und weniger in dem unterschiedlichen Maß an Aufklärung über das Placebo.

5.2 Perspektiven für die Forschung

Aus den genannten Limitationen lassen sich Implikationen für zukünftige Forschung ableiten. Anknüpfend an Studie 1 sind Replikationsstudien mit heterogeneren Stichproben und insbesondere männlichen Teilnehmern wichtig. Zudem wäre es sehr interessant, andere Aspekte von depressivem Affekt (z.B. Grübeln oder Antriebsminderung) in einem ähnlichen Paradigma zu untersuchen. Um die Effekte des Nasensprays in einem längeren Zeitraum und realitätsnäher zu erforschen, könnte es beispielsweise als „Bedarfsmedikation“ gegen akut auftretende (reale) Traurigkeit im Alltag angeboten werden. Die aktuelle Stimmung könnte dann zu regelmäßigen Zeitpunkten per App erfasst werden, um eine möglichst ökonomische Messung zu ermöglichen. Weiterhin besteht ein essentieller nächster Schritt darin, die Effekte von langfristigen Placeboeinnahmen auf die depressive Symptomatik der Proband*innen zu erheben. Peciña et al. (2015) untersuchten bereits den Einsatz von Placebos bei depressiven Patient*innen in einem Zeitraum von zwei Wochen und konnten eine Verringerung der Symptomatik durch die Placeboeinnahme nach dieser Zeit feststellen. Da Antidepressiva allerdings in der Praxis über deutlich längere Zeiträume angewandt werden, sind Studien mit entsprechender Laufzeit erforderlich, um Rückschlüsse auf Placeboeffekte beim typischen Einsatz von Antidepressiva in der Praxis ziehen zu können. Für ein ethisch korrekteres Vorgehen wäre es zudem sehr interessant, das Nasenspray in einem ähnlichen Setting wie in Studie 1, aber als Open-label Placebo, also mit transparenter Aufklärung, einzusetzen. Da in Studie 1 auch Placeboeffekte bei Probandinnen gefunden wurden, die wussten, dass es sich bei dem Spray um ein Placebo handelte – obwohl bei dieser Gruppe keine OLP-Instruktion gegeben wurde und experimentell auch keine positive Erwartung induziert wurde – scheint ein OLP-Studiendesign hier sehr vielversprechend.

Anknüpfend an Studie 2 sind insbesondere Studien wichtig, die näher an der Behandlungsrealität liegen, also mit Konsultationsgesprächen, die von Ärzt*innen geführt werden und mit Teilnehmer*innen, die ärztlichen Rat aufgrund einer tatsächlich vorliegenden Beschwerde aufsuchen. Dabei könnte eine Patient*innengruppe untersucht werden, für die eine Medikation eine mögliche, aber nicht zwingend notwendige Behandlungsoption darstellt, wie z.B. Patient*innen mit Heuschnupfen oder Frauen mit leichter Schwangerschaftsübelkeit. In diesen Fällen gäbe es sowohl Gründe, sich für als auch gegen eine Medikation zu entscheiden. Den Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf diese Entscheidung zu untersuchen, wäre nicht nur eine spannende, sondern auch eine sehr praxisrelevante Fragestellung. Um die Problematik der Täuschung zu umgehen, könnten in einer solchen Studie entweder tatsächliche Medikamente oder OLPs eingesetzt werden. Schließlich können die für diese Studie entwickelten standardisierten Gesprächsleitfäden genutzt werden, um den Einfluss des ärztlichen Kommunikationsstils auf Placeboeffekte bei verschiedenen Symptombereichen zu untersuchen.

Auch im Anschluss an Studie 3 wäre ein erster wichtiger Folgeschritt die Replikation der Erhebung mit einer heterogeneren Stichprobe, die die Allgemeinbevölkerung repräsentativ abbildet. Für eine größere Realitätsnähe wäre anschließend auch hier die Untersuchung einer Patientengruppe interessant, für die eine Medikation eine mögliche, aber nicht notwendige Behandlungsoption darstellt, wie beispielsweise bei Allergien oder Schwangerschaftsübelkeit. In diesem Fall könnten die Proband*innen die Placebobehandlung für die Anwendung bei ihren eigenen Beschwerden bewerten, statt eine Fallvignette zu lesen. Da der Einsatz eines OLPs in Studie 3 sowohl hinsichtlich der Erwartungen als auch der Akzeptanz schlechter abschnitt als die DP-Intervention, gleichzeitig aber die ethisch korrektere Anwendungsform darstellt, sollte weiterführend untersucht werden, wie Erwartungen und Akzeptanz bezüglich OLP-Behandlungen erhöht werden könnten. Dafür könnten die Gruppen einer weiteren experimentellen Studie verschiedene Instruktionen zur Förderung von positiven Erwartungen oder Akzeptanz erhalten. Beispielsweise könnte eine Studiengruppe Informationen zur aktuellen vielversprechenden Evidenzlage von OLPs erhalten, während eine Kontrollgruppe diese nicht erhält. Im Anschluss würden wie in Studie 3 Akzeptanz und Erwartungen beider Gruppen bezüglich einer OLP-Behandlung erhoben, um zu überprüfen, ob der Erhalt von Informationen über die Wirksamkeit Erwartungen und Akzeptanz bezüglich OLPs steigern kann.

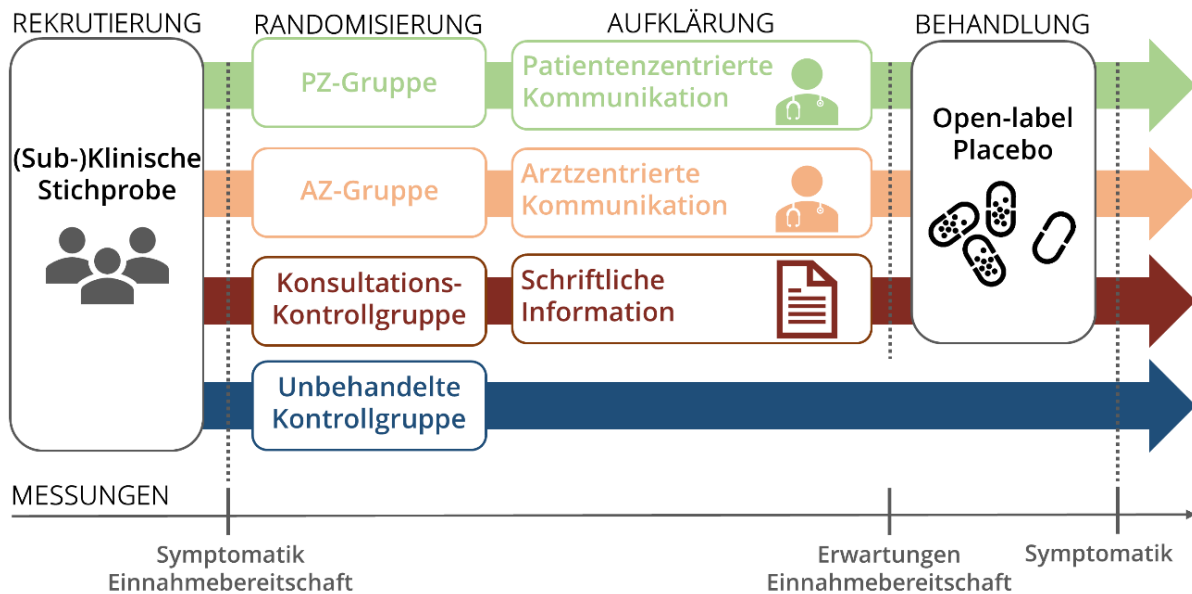


Abbildung 3. Mögliches Studiendesign für eine an diese Dissertation anknüpfende Studie. Die Dauer der Open-label Placebo Behandlung (Anzahl und Frequenz der Anwendung) sollte an die zu untersuchende Stichprobe und Symptomatik angepasst werden.

Schließlich sind spannende Folgestudien denkbar, die die wichtigsten Implikationen aus den drei Studien dieser Dissertation vereinen und die verschiedenen Themenbereiche verknüpfen. Besonders interessant wäre hier die Variation von ärztlichen Kommunikationsstilen beim Einsatz von Open-label Placebos. Abbildung 3 stellt ein mögliches Studiendesign für eine solche Untersuchung beispielhaft dar. Dabei könnten verschiedene Patientengruppen einbezogen werden. Als erster Schritt wären Patient*innen mit leichteren Beschwerden, für die OLP-Effekte bereits nachgewiesen wurden (z.B. Heuschnupfen; Schaefer et al., 2016), sinnvoll. Anschließend wäre eine depressive Stichprobe denkbar, um auch die Implikationen aus Studie 1 zu involvieren. Mehrere Outcome-Maße könnten kombiniert erhoben werden, um verschiedenen Forschungsfragen nachzugehen. Durch die Erhebung von Veränderungen in der Symptomatik könnten Placeboeffekte des OLPs gemessen werden und es könnte überprüft werden, ob diese unterschiedlich hoch je nach Kommunikationsstil ausfallen. Beim Einbezug einer depressiven Stichprobe wäre dies also eine inhaltliche Anknüpfung an Studie 1. Gleichzeitig könnte vor sowie nach dem ärztlichen Konsultationsgespräch die Bereitschaft zur Einnahme des OLPs erhoben werden, was eine Erweiterung von Studie 2 auf Patient*innen mit spezifischer Symptomatik darstellen würde. Schließlich erlaubt ein solches Studiendesign

zusätzlich die Erhebung von Erwartungen an die Wirksamkeit des OLPs sowie die allgemeine Akzeptanz von OLPs der Teilnehmer*innen, sodass auch an die Forschungsfragen von Studie 3 mit größerem Praxisbezug angeknüpft würde. Eine solche themenübergreifenden Studie würde die Überprüfung erlauben, inwiefern die Arzt–Patient Kommunikation einen Wirkmechanismus von OLPs darstellt, und gleichzeitig die Evaluation eines ethisch bestmöglichen und vielversprechenden Vorgehens für den Einsatz von Placebos (OLP in Kombination mit patientenzentrierter Kommunikation) beinhalten. Sollte sich diese ethisch korrekte Placebointervention als wirksam für bestimmte Symptome herausstellen, könnte ein solches Vorgehen für Hausärzt*innen, die bereits Placebos im Alltag einsetzen (Linde et al., 2018) eine ethisch unbedenklichere Alternative darstellen.

5.3 Implikationen für die Praxis

Trotz der hohen Standardisierung der Studien dieser Dissertation führen sie bereits zu einigen direkten Implikationen für die Praxis. Mit Hinblick auf die großen Erwartungseffekte, die in Studie 1 gefunden werden konnten, ist es zu empfehlen, die Erwartungen von Patient*innen vor realen medizinischen oder pharmakologischen Behandlungen zu erfragen (insbesondere vor Pharmakotherapien bei Patientinnen mit depressiven Störungen). Mit Patient*innen, die nur geringe Erwartungen an ihre Behandlung haben, sollte die behandelnde Person ein weiteres Gespräch führen und dabei entweder Behandlungsalternativen anbieten oder positive Erwartungen aufbauen. So könnten Placeboeffekte in realen Behandlungen maximiert und folglich die Wirksamkeit der Behandlung optimiert werden, wie es beispielsweise vor Herz-Operationen bereits erfolgreich gelungen ist (Rief et al., 2017). Da sich Konsultationsgespräche mit patientenzentrierter Kommunikation als vorteilhaft gegenüber ausbleibenden Konsultationsgesprächen erwiesen, wäre eine systematische Schulung angehender Mediziner*innen in patientenzentrierter Kommunikation sinnvoll. In diesem Zusammenhang wäre es essentiell, im Gesundheitssystem Rahmenbedingungen zu ermöglichen, unter denen Ärzt*innen auch ausreichend Zeit für ausführliche Konsultationsgespräche aufbringen können. Damit Hausärzt*innen nur solchen Patient*innen eine Placebobehandlung anbieten, die diese als akzeptabel empfinden und einen Nutzen erwarten, wäre es hilfreich, Einstellungen und Erwartungen gegenüber ethisch vertretbaren Placeboanwendungen (OLP) systematisch bei allen Patient*innen einer Praxis zu erfassen.

5.4 Fazit

Diese Dissertation liefert experimentelle Evidenz, die die Bedeutsamkeit von Placeboeffekten und zugrundeliegenden Wirkmechanismen für verschiedene Aspekte der täglichen klinischen Versorgung betont. Erwartungen erwiesen sich dabei als relevant für die Wirksamkeit eines Placebos bei depressiven Patientinnen sowie für die Akzeptanz von Placebobehandlungen in der Laien-Bevölkerung, während sich die Arzt–Patient Kommunikation als bedeutsam für die Bereitschaft zu einer Medikamenteneinnahme herausstellte. In Studie 1 konnten große Placebo- und Erwartungseffekte auf Stimmungsveränderungen bei depressiven Patientinnen experimentell an einer großen klinischen Stichprobe bestätigt werden. Innerhalb eines typischen experimentellen Placeboparadigmas ist zudem die standardisierte Implementierung von Kommunikationsstilen im Sinne einer etablierten Konzeptualisierung gelungen (Studie 2). Medizinische Konsultationsgespräche mit patientenzentrierter Kommunikation erwiesen sich dabei als vorteilhaft für die Bereitschaft gesunder Probandinnen zu einer einmaligen Medikamenteneinnahme. Die Untersuchung einer großen Stichprobe der Laien-Bevölkerung in Studie 3 zeigte, dass Laien von Placebobehandlungen mit Täuschung nicht nur eine höhere Wirksamkeit erwarteten als von offenen Placeboanwendungen, sondern dass sie erstere auch als ethisch akzeptabler bewerteten. Die vorliegende Dissertation zeigt somit Perspektiven für die Anwendbarkeit von Placeboeffekten und zugrundeliegenden Mechanismen in der klinischen Praxis auf. Diese können durch patientenzentrierte Kommunikation sowie die Beachtung von Behandlungserwartungen optimiert genutzt werden, was gleichzeitig den gleichberechtigten Einbezug von Patient*innen bei Behandlungsentscheidungen oder bei der Anwendung von Placebointerventionen verbessern kann.

6 LITERATURVERZEICHNIS

Adams, R. J., Smith, B. J., & Ruffin, R. E. (2001). Impact of the physician's participatory style in asthma outcomes and patient satisfaction. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 86(3), 263–271. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63296-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63296-6)

Annoni, M., & Miller, F. G. (2014). Placebos in clinical practice: an ethical overview. *Douleur et Analgesie*, 27(4), 215–220. <https://doi.org/10.1007/s11724-014-0400-1>

Asai, A., & Kadooka, Y. (2013). Reexamination of the ethics of placebo use in clinical practice. *Bioethics*, 27(4), 186–193. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8519.2011.01943.x>

Ashraf, A. A., Colakoglu, S., Nguyen, J. T., Anastasopoulos, A. J., Ibrahim, A. M. S., Yueh, J. H., Lin, S. J., Tobias, A. M., & Lee, B. T. (2013). Patient involvement in the decision-making process improves satisfaction and quality of life in postmastectomy breast reconstruction. *Journal of Surgical Research*, 184(1), 665–670. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.057>

American Medical Association. (2016). Use of Placebo in Clinical Practice: Code of Medical Ethics Opinion 2.1.4. <https://www.ama-assn.org/delivering-care/ethics/use-placebo-clinical-practice>

Ballou, S., Kaptchuk, T. J., Hirsch, W., Nee, J., Iturrino, J., Hall, K. T., Kelley, J. M., Cheng, V., Kirsch, I., Jacobson, E., Conboy, L., Lembo, A., & Davis, R. B. (2017). Open-label versus double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 18(234), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1964-x>

Bingel, U., Wanigasekera, V., Wiech, K., Mhuirheartaigh, R. N., Lee, M. C., Ploner, M., & Tracey, I. (2011). The effect of treatment expectation on drug efficacy: Imaging the analgesic benefit of the opioid remifentanyl. *Science Translational Medicine*, 3(70), 1–9. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001244>

Bishop, F. L., Aizlewood, L., & Adams, A. E. M. (2014). When and why placebo-prescribing is acceptable and unacceptable: A focus group study of patients' views. *PLoS ONE*, 9(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0101822>

Blasini, M., Peiris, N., Wright, T., & Colloca, L. (2018). The Role of Patient–Practitioner Relationships in Placebo and Nocebo Phenomena. In L. Colloca (Ed.), *International Review of Neurobiology* (Vol. 139, pp. 211–231). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.07.033>

Carvalho, C., Caetano, J. M., Cunha, L., Rebouta, P., Kaptchuk, T. J., & Kirsch, I. (2016). Open-label placebo treatment in chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Pain*, 157, 2766–2772.

Charlesworth, J. E. G., Onakpoya, I., Petkovic, G., Kelley, J. M., Hunter, M., Roberts, N., Miller, F. G., & Howick, J. (2017). Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*, 10, 97–107. <https://doi.org/10.1111/jebm.12251>

Clayman, M. L., Bylund, C. L., Chewning, B., & Makoul, G. (2016). The Impact of Patient Participation in Health Decisions Within Medical Encounters: A Systematic Review. *Medical Decision Making*, 36(4), 427–452. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613530>

Cohen, S., & Shapiro, H. (2013). “Comparable placebo treatment” and the ethics of deception. *Journal of Medicine and Philosophy (United Kingdom)*, 38(6), 696–709. <https://doi.org/10.1093/jmp/jht052>

Czerniak, E., Biegon, A., Ziv, A., Karnieli-Miller, O., Weiser, M., Alon, U., & Citron, A. (2016). Manipulating the placebo response in experimental pain by altering doctor’s performance style. *Frontiers in Psychology*, 7(874), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00874>

Darragh, M., Yow, B., Kieser, A., Booth, R. J., Kydd, R. R., & Consedine, N. S. (2016). A take-home placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 50(9), 858–865. <https://doi.org/10.1177/0004867415621390>

Dimopoulos-Bick, T., Osten, R., Shipway, C., Trevena, L., & Hoffmann, T. (2019). Shared decision making implementation: A case study analysis to increase uptake in New South Wales. *Australian Health Review*, 43(5), 492–499. <https://doi.org/10.1071/AH18138>

Enck, P., Bingel, U., Schedlowski, M., & Rief, W. (2013). Opinion. The placebo response in medicine: Minimize, maximize or personalize? *Nature Reviews. Drug Discovery*, 12(3), 191–204. <https://doi.org/10.1038/nrd3923>

Enck, P., Klosterhalfen, S., & Weimer, K. (2017). Unsolved, Forgotten, and Ignored Features of the Placebo Response in Medicine. *Clinical Therapeutics*, 39(3), 485–468. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.016>

Epstein, R. M., & Street, R. L. (2007). Patient-centered communication in cancer care: Promoting healing and reducing suffering (NIH Public). National Cancer Institute. [https://doi.org/NIH Publication No. 07-6225](https://doi.org/NIH%20Publication%20No.%2007-6225).

Evers, A. W. M., Colloca, L., Blease, C., Annoni, M., Atlas, L. Y., Benedetti, F., Bingel, U., Büchel, C., Carvalho, C., Colagiuri, B., Crum, A. J., Enck, P., Gaab, J., Geers, A. L., Howick, J., Jensen, K. B., Kirsch, I., Meissner, K., Napadow, V., ... Kelley, J. M. (2018). Implications of placebo and nocebo effects for clinical practice: Expert consensus. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 87(4), 204–210. <https://doi.org/10.1159/000490354>

Fässler, M., Meissner, K., Schneider, A., & Linde, K. (2010). Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Medicine*, 8. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-15>

Feffer, K., Lichtenberg, P., Becker, G., Bloch, Y., Netzer, R., & Nitzan, U. (2016). A comparative study with depressed patients on the acceptability of placebo use. *General Hospital Psychiatry*, 41, 53–56. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2016.05.004>

Feldman Barrett, L., Lane, R. D., Sechrest, L., & Schwartz, G. E. (2000). Sex differences in emotional awareness. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 26(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1177/01461672002611001>

Finniss, D. G., Kaptchuk, T. J., Miller, F., & Benedetti, F. (2010). Placebo Effects: Biological, Clinical and Ethical Advances. *Lancet*, 375(9715), 686–695. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61706-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61706-2).Placebo

Fisher, S., & Greenberg, R. P. (1993). How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs? *Journal of Nervous and Mental Disease*, 181(6), 345–350. <https://doi.org/https://doi.org/10.1097/00005053-199306000-00002>

Glombiewski, J. A., Rheker, J., Wittkowski, J., Rebstock, L., & Rief, W. (2019). Placebo mechanisms in depression: An experimental investigation of the impact of expectations on sadness in female participants. *Journal of Affective Disorders*, 256, 658–667. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.070>

Gold, A., & Lichtenberg, P. (2014). The moral case for the clinical placebo. *Journal of Medical Ethics*, 40(4), 219–224. <https://doi.org/10.1136/medethics-2012-101314>

Graugaard, P. K., & Finset, A. (2000). Trait anxiety and reactions to patient-centered and doctor-centered styles of communication: An experimental study. *Psychosomatic Medicine*, 62, 33–39. <https://doi.org/10.1097/00006842-200001000-00005>

Hammami, M. M., Hammami, S., Aboushaar, R., & Aljomah, A. S. (2019). Lay people's ethical attitudes to placebo treatment: A Q-methodology study. *Patient Preference and Adherence*, 13, 1599–1617. <https://doi.org/10.2147/PPA.S216565>

Hargraves, I., LeBlanc, A., Shah, N. D., & Montori, V. M. (2016). Shared Decision Making: The need for patient-clinician conversation, not just information. *Health Affairs*, 35(4), 627–629. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1354>

Härter, M., Dirmaier, J., Scholl, I., Donner-Banzhoff, N., Dierks, M.-L., Eich, W., Müller, H., Klemperer, D., Koch, K., & Bieber, C. (2017). The long way of implementing patient-centered care and shared decision making in Germany - Der lange Weg zur Implementierung patientenzentrierter Versorgung und partizipativer Entscheidungsfindung in Deutschland. *Zeitschrift Für Evidenz, Fortbildung Und Qualität Im Gesundheitswesen*, 123–124, 46–51. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.zefq.2017.05.006>

Hiller, A., Guillemin, M., & Delany, C. (2015). Exploring healthcare communication models in private physiotherapy practice. *Patient Education and Counseling*, 98(10), 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.07.029>

Hoenemeyer, T. W., Kaptchuk, T. J., Mehta, T. S., & Fontaine, K. R. (2018). Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: A randomized-controlled clinical trial. *Scientific Reports*, 8:2784. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20993-y>

Howe, L. C., Goyer, J. P., & Crum, A. J. (2017). Harnessing the placebo effect: Exploring the influence of physician characteristics on placebo response. *Health Psychology*, 36(11), 1074–1082. <https://doi.org/https://doi.org/10.1037/hea0000499>

Howe, L. C., Leibowitz, K. A., & Crum, A. J. (2019). When your doctor “Gets it” and “Gets you”: The critical role of competence and warmth in the patient-provider interaction. *Frontiers in Psychiatry*, 10(475), 1–22. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00475>

Howick, J., Moscrop, A., Mebius, A., Fanshawe, T. R., Lewith, G., Bishop, F. L., Mistiaen, P., Roberts, N. W., Dieninytė, E., Hu, X. Y., Aveyard, P., & Onakpoya, I. J. (2018). Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: A systematic

review and meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 111(7), 240–252.
<https://doi.org/10.1177/0141076818769477>

Hull, S. C., Colloca, L., Avins, A., Gordon, N. P., Somkin, C. P., Kaptchuk, T. J., & Miller, F. G. (2013). Patients' attitudes about the use of placebo treatments: Telephone survey. *BMJ (Online)*, 347(7915), 1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3757>

Joseph-Williams, N., Edwards, A., & Elwyn, G. (2014). Power imbalance prevents shared decision making. *BMJ (Online)*, 348(May), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3178>

Kam-Hansen, S., Jakubowski, M., Kelley, J. M., Kirsch, I., Hoaglin, D. C., Kaptchuk, T. J., & Burstein, R. (2014). Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Science Translational Medicine*, 6(218), 1–9.
<https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006175>

Kaptchuk, T. J., Friedlander, E., Kelley, J. M., Sanchez, M. N., Kokkotou, E., Singer, J. P., Kowalczykowski, M., Miller, F. G., Kirsch, I., & Lembo, A. J. (2010). Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS ONE*, 5(12), e15591. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0015591>

Kaptchuk, T. J., Kelley, J. M., Conboy, L. A., Davis, R. B., Kerr, C. E., Jacobson, E. E., Kirsch, I., Schyner, R. N., Nam, B. H., Nguyen, L. T., Park, M., Rivers, A. L., McManus, C., Kokkotou, E., Drossman, D. a, Goldman, P., & Lembo, A. J. (2008). Components of placebo effect: Randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, 336(7651), 999–1003.
<https://doi.org/10.1136/bmj.39524.439618.25>

Kelley, J. M., Kaptchuk, T. J., Cusin, C., Lipkin, S., & Fava, M. (2012). Open-label placebo for major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 81(5), 5–8. <https://doi.org/10.1159/000337053>

Kelley, J. M., Kraft-Todd, G., Schapira, L., Kossowsky, J., & Riess, H. (2014). The influence of the patient-clinician relationship on healthcare outcomes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 9(4), e94207.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094207>

Kim, S., Bae, J. M., Kim, Y. W., Ryu, K. W., Lee, J. H., Noh, J. H., Sohn, T. S., Hong, S. K., Lee, M. K., Park, S. M., & Yun, Y. H. (2008). Self-reported experience and outcomes of

care among stomach cancer patients at a median follow-up time of 27 months from diagnosis. *Supportive Care in Cancer*, 16(7), 831–839. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0340-x>

Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Medicine*, 5(2), 0260–0268. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>

Kirsch, I., & Sapirstein, G. (1998). Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prevention & Treatment*, 1(2), 1–16.

Kleine-Borgmann, J., Schmidt, K., Hellmann, A., & Bingel, U. (2019). Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain*, 160(12), 2891–2897. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001683>

Koban, L., Kross, E., Woo, C. W., Ruzic, L., & Wager, T. D. (2017). Frontal-brainstem pathways mediating placebo effects on social rejection. *Journal of Neuroscience*, 37(13), 3621–3631. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2658-16.2017>

Kube, T., & Rief, W. (2017). Are placebo and drug-specific effects additive? Questioning basic assumptions of double-blinded randomized clinical trials and presenting novel study designs. *Drug Discovery Today*, 22(4), 729–735. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.11.022>

Kube, T., Rief, W., Vivell, M. B., Schäfer, N. L., Vermillion, T., Körfer, K., & Glombiewski, J. A. (2019). Deceptive and Non-deceptive Placebos to Reduce Pain - An Experimental Study in Healthy People. *Clinical Journal of Pain*, 36(2), 68–79. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000781>

Laferton, J. A. C., Kube, T., Salzmann, S., Auer, C. J., & Shedden-Mora, M. C. (2017). Patients' expectations regarding medical treatment: A critical review of concepts and their assessment. *Frontiers in Psychology*, 8(FEB), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00233>

Laferton, J. A. C., Vijapura, S., Baer, L., Clain, A. J., Cooper, A., Papakostas, G., Price, L. H., Carpenter, L. L., Tyrka, A. R., Fava, M., & Mischoulon, D. (2018). Mechanisms of perceived treatment assignment and subsequent expectancy effects in a double blind placebo controlled RCT of major depression. *Frontiers in Psychiatry*, 9(424), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00424>

Linde, K., Atmann, O., Meissner, K., Schneider, A., Meister, R., Kriston, L., & Werner, C. (2018). How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. *PLoS ONE*, 13(8), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202211>

Linde, K., Fässler, M., & Meissner, K. (2011). Placebo interventions, placebo effects and clinical practice. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1905–1912. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0383>

Lloyd, A., Joseph-Williams, N., Edwards, A., Rix, A., & Elwyn, G. (2013). Patchy “coherence”: Using normalization process theory to evaluate a multi-faceted shared decision making implementation program (MAGIC). *Implementation Science*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-8-102>

Locher, C., Nascimento, A. F., Kirsch, I., Kossowsky, J., Meyer, A., & Gaab, J. (2017). Is the rationale more important than deception? A randomized controlled trial of open-label placebo analgesia. *Pain*, 158(12), 2320–2328. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001012>

Mathur, A., Jarrett, P., Broadbent, E., & Petrie, K. J. (2018). Open-label placebos for wound healing: A randomized controlled trial. *Annals of Behavioral Medicine*, 52(10), 902–908. <https://doi.org/10.1093/abm/kax057>

McMillan, S. S., Kendall, E., Sav, A., King, M. A., Whitty, J. A., Kelly, F., & Wheeler, A. J. (2013). Patient-centered approaches to health care. *Medical Care Research and Review*, 70(6), 567–596. <https://doi.org/10.1177/1077558713496318>

McRae, C., Cherin, E., Yamazaki, T. G., Diem, G., Vo, A. H., Russell, D., Ellgring, J. H., Fahn, S., Greene, P., Dillon, S., Winfield, H., Bjugstad, K. B., & Freed, C. R. (2004). Effects of perceived treatment on quality of life and medical outcomes in a double-blind placebo surgery trial. *Archives of General Psychiatry*, 61(4), 412–420. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.4.412>

Miller, F. G., & Colloca, L. (2011). The placebo phenomenon and medical ethics: Rethinking the relationship between informed consent and risk-benefit assessment. *Theoretical Medicine and Bioethics*, 32(4), 229–243. <https://doi.org/10.1007/s11017-011-9179-8>

Moncrieff, J. (2006). A comparison of antidepressant trials using active and inert placebos. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 12(3), 117–127. <https://doi.org/10.1002/mpr.148>

Moncrieff, J., Wessely, S., & Hardy, R. (1998). Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. *British Journal of Psychiatry*, 172, 227–231. <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=fgh&AN=24939005&site=ehost-live&scope=site>

Neumann, M., Wirtz, M., Bollschweiler, E., Mercer, S. W., Warm, M., Wolf, J., & Pfaff, H. (2007). Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: A structural equation modelling approach. *Patient Education and Counseling*, 69, 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.07.003>

Nicolai, J., Buchholz, A., Seefried, N., Reuter, K., Härter, M., Eich, W., & Bieber, C. (2016). When do cancer patients regret their treatment decision? A path analysis of the influence of clinicians' communication styles and the match of decision-making styles on decision regret. *Patient Education and Counseling*, 99(5), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.019>

Ortiz, R., Hull, S. C., & Colloca, L. (2016). Patient attitudes about the clinical use of placebo: Qualitative perspectives from a telephone survey. *BMJ Open*, 6, e011012. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-011012>

Peciña, M., Bohnert, A. S. B., Sikora, M., Avery, E. T., Langenecker, S. A., Mickey, B. J., & Zubieta, J. K. (2015). Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses neurochemistry of placebo effects in major depression. *JAMA Psychiatry*, 72(11), 1087–1094. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1335>

Price, D. D., Finniss, D. G., & Benedetti, F. (2008). A comprehensive review of the placebo effect: Recent advances and current thought. *Annual Review of Psychology*, 59, 565–590. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.113006.095941>

Reichert, P., Gerdes, A. B. M., Pauli, P., & Wieser, M. J. (2016). Psychological placebo and nocebo effects on pain rely on expectation and previous experience. *Journal of Pain*, 17(2), 203–214. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.10.010>

Rief, W., & Glombiewski, J. A. (2012). The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: An experimental investigation. *Pain*, 153(12), 2473–2477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.09.007>

Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A. J., & Hofmann, S. G. (2009). Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *Journal of Affective Disorders*, 118(1–3), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>

Rief, W., Shedden-Mora, M. C., Laferton, J. A. C., Auer, C., Petrie, K. J., Salzmann, S., Schedlowski, M., & Moosdorf, R. (2017). Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: Results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Medicine*, 15(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0767-3>

Rutherford, B. R., Wall, M. M., Brown, P. J., Choo, T. H., Wager, T. D., Peterson, B. S., Chung, S., Kirsch, I., & Roose, S. P. (2017). Patient expectancy as a mediator of placebo effects in antidepressant clinical trials. *American Journal of Psychiatry*, 174(2), 135–142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020225>

Sandhu, H., Adams, A., Singleton, L., Clark-Carter, D., & Kidd, J. (2009). The impact of gender dyads on doctor-patient communication: A systematic review. *Patient Education and Counseling*, 76(3), 348–355. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.07.010>

Schaefer, M., Denke, C., Harke, R., Olk, N., Erkövan, M., & Enge, S. (2019). Open-label placebos reduce test anxiety and improve self-management skills: A randomized-controlled trial. *Scientific Reports*, 9(1), 2–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-49466-6>

Schaefer, M., Harke, R., & Denke, C. (2016). Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 85, 373–374. <https://doi.org/10.1159/000447242>

Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W., & Bingel, U. (2015). Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacological Reviews*, 67, 697–730. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009423>

Shedden Mora, M., Nestoriuc, Y., & Rief, W. (2011). Lessons learned from placebo groups in antidepressant trials. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 366(1572), 1879–1888. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0394>

Sinyor, M., Levitt, A. J., Cheung, A. H., Schaffer, A., Kiss, A., Dowlati, Y., & Lanctôt, K. L. (2010). Does inclusion of a placebo arm influence response to active antidepressant

treatment in randomized controlled trials? Results from pooled and meta-analyses. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3), 270–279. <https://doi.org/10.4088/JCP.08r04516blu>

Stiggelbout, A. M., Pieterse, A. H., & De Haes, J. C. J. M. (2015). Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. *Patient Education and Counseling*, 98(10), 1172–1179. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.06.022>

Turner, J. A., Jensen, M. P., Warms, C. A., & Cardenas, D. D. (2002). Blinding effectiveness and association of pretreatment expectations with pain improvement in a double-blind randomized controlled trial. *Pain*, 99, 91–99. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00060-X)

Vangronsveld, K. L., & Linton, S. J. (2012). The effect of validating and invalidating communication on satisfaction, pain and affect in nurses suffering from low back pain during a semi-structured interview. *European Journal of Pain*, 16(2), 239–246. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2011.07.009>

Winkler, A., & Rief, W. (2015). Effect of Placebo Conditions on Polysomnographic Parameters in Primary Insomnia: A Meta-Analysis. *Sleep*, 38(6), 925–931. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5665/sleep.4742>

Wodskou, P. M., Høst, D., Godtfredsen, N. S., & Frølich, A. (2014). A qualitative study of integrated care from the perspectives of patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relatives. *BMC Health Services Research*, 14(471), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-471>

Zhou, E. S., Hall, K. T., Michaud, A. L., Blackmon, J. E., Partridge, A. H., & Recklitis, C. J. (2018). Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: A randomized trial. *Supportive Care in Cancer*, 27, 2179–2187. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4477-6>

Zwingmann, J., Baile, W. F., Schmier, J. W., Bernhard, J., & Keller, M. (2017). Effects of patient-centered communication on anxiety, negative affect, and trust in the physician in delivering a cancer diagnosis: A randomized, experimental study. *Cancer*, 123(16), 3167–3175. <https://doi.org/10.1002/cncr.30694>

7 ANHANG

Anhang A1: Studie 1

EXPECTATION-INDUCED PLACEBO EFFECT ON ACUTE SADNESS IN WOMEN WITH MAJOR DEPRESSION: AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION

Wittkowski, Julia^{1*}, Rief, Winfried, PhD¹, Glombiewski, Julia A, PhD², Winkler, Alexander, PhD³, and Doering, Bettina K, PhD⁴

¹Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Marburg, Germany

²Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
University Koblenz-Landau
Landau, Germany

³Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Justus-Liebig-University Giessen
Giessen, Germany

⁴Department of Clinical and Biological Psychology
Catholic University of Eichstätt-Ingolstadt
Eichstätt, Germany

*Corresponding author

Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg, Germany
Telephone: 0049-(0)6421 28-24024
Fax: 0049-(0)6421 28-28904
E-mail: julia.wittkowski@uni-marburg.de

ABSTRACT

Background: Meta-analyses demonstrate that placebo effects play an important role in antidepressant treatment. Expectations seem to constitute a highly relevant placebo mechanism in this context. This study investigated whether an expectation manipulation combined with the intake of an active placebo could reduce acute sadness in depressed participants following a sadness-inducing mood manipulation.

Methods: Women who suffered from a major depressive episode ($N = 94$) were randomly allocated to the drug expectation group (expectation to receive a fast-operating antidepressant), the placebo expectation group (expectation to receive a placebo) or the no treatment group (no expectation, no placebo). The drug expectation and the placebo expectation group received a placebo. All participants watched a sadness-inducing film. Sadness was assessed at baseline, after randomization and after placebo intake and mood induction. Data were analyzed by a 3x3 analysis of variance.

Results: There were significant between-group differences in sadness change from the baseline after mood induction. While sadness increased in the no treatment group, it did not change in the placebo expectation group. In the drug expectation group, sadness even decreased.

Limitations: Only a single medication intake was simulated. Effects on acute sadness do not allow inferences about depression symptoms.

Conclusion: This experimental study found a placebo effect on sadness in clinically depressed participants. The effects were even larger than expected. Future research must investigate placebo effects on depression symptoms as well as long-term placebo intake.

Keywords: Placebo; Expectations; Major Depression; Sadness; Randomized Controlled Trials

INTRODUCTION

For decades, the question of whether observable improvements in depressive symptoms following the intake of antidepressant medication are induced by the pharmacological actions of the drug or rather a manifestation of the placebo effect has been hotly debated within both the scientific community and the public as a whole (Kirsch & Sapirstein, 1998). Our study thus set out to investigate placebo effects in patients with depression experimentally.

Given that major depressive disorder (MDD) does not only cause high levels of personal distress for affected patients and their relatives, but also substantial economic and social burdens (Hasin et al., 2018), the optimization of existing treatment approaches is crucial. The application of antidepressants, as recommended by international clinical practice guidelines (Bauer et al., 2007; Cleare et al., 2015; DGPPN, 2017), has demonstrated a substantial rise in recent years (NHS Digital, 2017). Since there are risks and side effects associated with antidepressant medication (Cipriani et al., 2018; Gartlehner et al., 2008) and non-adherence rates are also high (Olfson et al., 2006), some researchers question whether an increased application is desirable (Moncrieff, 2018). Therefore, it is important to investigate the specific effects of antidepressants and to disentangle them from nonspecific effects that are not due to the medication itself.

Meta-analyses of antidepressant randomized controlled clinical trials (RCTs) have demonstrated that noteworthy improvements in symptoms also occur in placebo control groups (Kirsch et al., 2008; Rief et al., 2009). One meta-analysis especially aimed at investigating the persistence of these improvements in the subsequent continuation phases of RCTs, with continuation ranging from additional 16 to over 52 weeks in eight studies (Khan et al., 2008). While relapse rates in the continuation phase are significantly higher in placebo groups, 79 % of the initial placebo responders did not meet relapse criteria during continuation. Thus, evidence for short-term symptom improvement in placebo groups seems robust, while evidence for long-term improvement is more limited and only available for the subgroup of initial placebo responders. And while the latest meta-analysis reported statistically significant differences in the effectiveness between antidepressants and placebos (Cipriani et al., 2018), other authors concluded that these differences were small and failed to achieve clinical significance (Moncrieff, 2018; Padberg, 2018). Substantial improvements in placebo groups, on the other hand, clearly point to the need to investigate these non-pharmacological treatment effects further.

Beyond nonspecific mechanisms contributing to such improvements, the placebo effect is attributed to the placebo intake itself and is mediated by different underlying mechanisms: conditioning processes, the quality of the provider–patient relationship and patient expectations (Schedlowski et al., 2015). Expectations in particular play an important role for placebo effects in different psychiatric conditions (Rief et al., 2015; Schedlowski et al., 2015) and also seem to influence the outcome of psychotherapy (Enck & Zipfel, 2019; Gaab et al., 2018). In depression, negative expectations might contribute to the maintenance of symptoms (Kube et al., 2017; Rief et al., 2015), while positive expectations can improve treatment outcomes in antidepressant trials by mediating placebo effects (Rutherford et al., 2017). Participants with MDD show better treatment response when their pre-treatment expectations of a medication’s effectiveness are higher (Krell et al., 2004). There is also evidence indicating that a correct guess of receiving an antidepressant (and not a placebo) improves the treatment’s efficacy (Chen et al., 2011), or is even more important than receiving the medication itself (Laferton et al., 2018). This guess is often correct, because side effects and onset sensations often make it easy for study participants to identify whether they receive medication or a placebo (Margraf et al., 1991; Turner et al., 2002). Thus, it is very informative to examine RCTs that use active placebos, i.e. placebos that produce side effects similar to the investigated drug. In such trials, positive treatment expectations, which are induced by the experience of side effects and the resulting conviction to receive “the real drug”, should be present in both groups. When antidepressants are compared with active placebos, differences between the treatment groups are even smaller than in comparison to inert placebos (Moncrieff, 2006).

Estimates of the placebo effect from antidepressant RCTs probably still underestimate the magnitude of the placebo effect in clinical practice (Rief & Glombiewski, 2012; Turner et al., 2002). Experimental placebo studies, however, can be designed to reflect the full degree of placebo effects in antidepressant treatment, such as by combining the application of an active placebo with an expectation-manipulation of receiving an active antidepressant. A study investigating neurochemical mechanisms of placebo effects in depression applied placebos described as fast-acting antidepressant agent. After one week of treatment, reductions in depressive symptoms were found (Peciña et al., 2015). In a similar study, healthy participants reporting mild to moderate daily stress self-administered a placebo nasal spray described either as serotonin or as oxytocin for three days. Both groups showed decreased levels of stress and depressive symptoms as compared to a wait list control group (Darragh et al., 2016). In healthy participants who had recently experienced an unwanted breakup of their romantic relationship,

the administration of a placebo nasal spray could influence positively acute emotional symptoms (Koban et al., 2017). In order to investigate the influence of positive expectations combined with active placebo intake on acute sadness in a highly standardized procedure, we carried out a pilot study with healthy participants (Glombiewski et al., 2019). Sadness was induced in all participants after some of them had received a placebo nasal spray (a control group did not receive the placebo nasal spray). The nasal spray was an active placebo, i.e. it induced mild side effects after intake. The instructions regarding the nasal spray were varied: participants were either told that it was an antidepressant and would “protect from sadness”; or that it would “sensitize for sadness”; or that it was a placebo. Subsequently, participants who were informed that the placebo was an antidepressant showed a lower increase in sadness than the other groups, indicating a positive effect on their mood (Glombiewski et al., 2019).

However, this pilot study was limited in its generalizability to clinical practice, owing to its focus on healthy participants. In order to extend generalizability to clinical populations, the present study replicated the experimental design but investigated a sample of patients with a current major depressive episode. Since sadness is only one aspect of depressive affect and the experimental induction of sadness as an emotional state must not be confused with depression symptoms, the present study did not aim to investigate placebo application as antidepressant treatment. Instead, we aimed to investigate acute placebo effects in the context of depressed patients’ coping with sad stimuli. A three-armed RCT was implemented: two groups received a placebo nasal spray with either the information that it was an antidepressant and would protect them from sadness, or that it was a placebo; a third group did not receive the placebo spray at all. Afterwards, sadness was induced in all three groups. For ethical reasons, we did not include a group with the instruction that the nasal spray would sensitize for sadness. It was hypothesized that sadness would increase in patients who either did not receive the placebo nasal spray or who did receive it but were told that it was a placebo, while sadness would not increase in patients who received the placebo nasal spray with the instruction that it was an antidepressant.

METHODS

Participants

Patients suffering from a major depressive episode were recruited. Only female participants were included in the study to control for potential gender differences (Feldman Barrett et al., 2000). Participants were told a cover story (“nasal application of a quickly operating antidepressant is being tested”). In order to strengthen the credibility of the cover story, we added some typical contraindications for taking antidepressants as exclusion criteria. All exclusion criteria are shown in Table 1.

Originally, we planned the sample size for the comparison of two groups (experimental vs. merged control group). According to an *a priori* power analysis with G*Power 3.0.8 (Faul et al., 2007), 84 participants were required in order to detect small effect size differences ($f = 0.15$) among two groups using an analysis of variance with three measurement points, an α level of .05, $\beta = .85$ and correlation between measurements estimated at $r = .50$. To account for potential dropouts, the intended sample size was 96. This analysis was based on the pilot study, in which the two control groups (no placebo intake or placebo intake knowing that it was a placebo) did not differ (Glombiewski et al., 2019). In the present study, we therefore decided originally to include two half-sized control groups and merge them in the analyses. However, in contrast to the pilot study we detected differences between the two control groups and therefore did not merge them in the final analyses but treated the two half-sized control groups (placebo expectation group and no treatment group) as two separate groups (cf. results section).

Participants were recruited from November 2017 to September 2018 via a) two outpatient clinics of psychotherapy, b) mailing lists within the participating universities, and c) flyers in public buildings and doctors’ or psychotherapists’ offices. A total of 339 people were interested in participating. Figure 1 shows the participant flow. For organizational reasons, recruitment was stopped shortly before the intended sample size of 96 participants was achieved. The actual sample size was 94.

The study was approved by the ethics committees of the Philipps-University of Marburg (2017-12k) and the Justus-Liebig-University of Giessen (2017-0014). All participants provided written informed consent. The study was pre-registered at clinicaltrials.gov (identifier: NCT03190772).

Table 1

Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria	Female sex Age between 18 and 65 Fluent in German language ≥ 4 items of the PHQ-9 answered with “at more than half of the days” or “nearly every day”, among them item 1 ¹ or item 2 ² BDI-II score ≥ 8 Fulfilling criteria of a major depression as assessed by SCID-I [†]
Exclusion criteria concerning study purposes	Diagnosis of bipolar disorder, psychotic disorder or substance dependence, as assessed by self-report and SCID-I [†] Change of medication intake during the last four weeks before participation Sesame or capsaicin allergy (ingredients of the placebo nasal spray) Students in the fields of psychology, medicine and pharmacy in or above their third year Completed studies in medicine, pharmacy or psychology
Additional exclusion criteria to increase the cover story’s credibility	Cardiovascular disease, as assessed by self-report Severe liver or kidney disease, as assessed by self-report Epilepsy, as assessed by self-report

Note: SCID-I = Structured Clinical Interview for DSM-IV, part I; PHQ-9 = Patient Health Questionnaire, depression scale; ¹PHQ-9, item 1: “Little interest or pleasure in doing things”; ²PHQ-9, item 2: “Feeling down, depressed or hopeless”; BDI-II = Beck’s Depression Inventory, second revision; [†]Criteria were assessed during the experimental session.

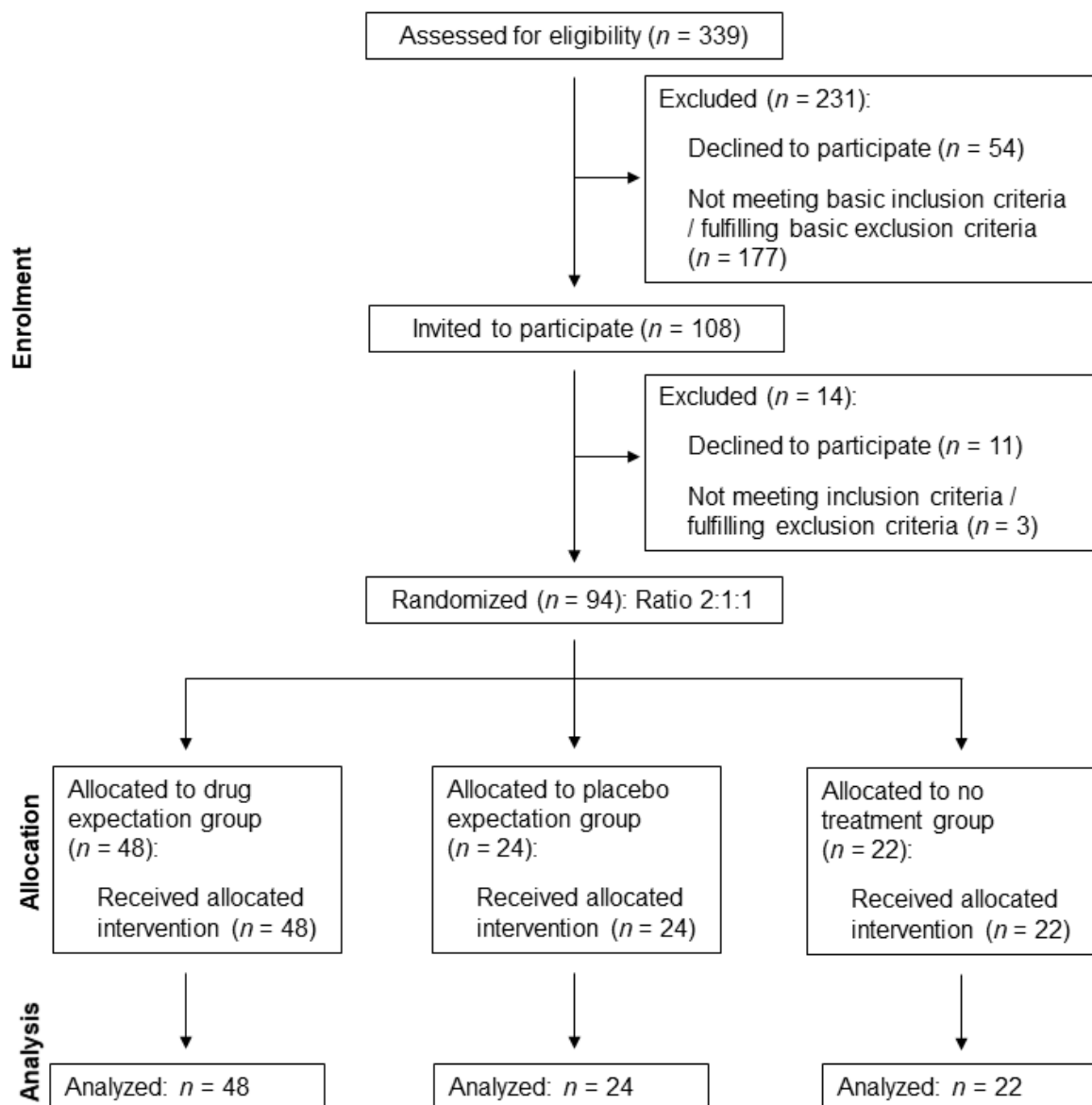


Figure 1. Participants' progress flow from recruitment to analysis. n = sample size.

Study procedure

Once participants had expressed interest via e-mail, they completed an online screening for basic inclusion and exclusion criteria. Those who met the basic inclusion criteria and did not fulfil any basic exclusion criteria were invited to our laboratory for an individual experimental session in which final eligibility was assessed. The experimental procedure is shown in Figure 2. Sessions took place at the departments of psychology of the Universities of Marburg and Giessen and were carried out by one of three female psychology graduate students. Participants were told as a cover story that the nasal application of a well-known

antidepressant was being tested. The cover story (see Supplementary Material 1) informed them that the nasal spray would operate very quickly and protect them for a short time against negative affect, especially sadness. Participants were told that they would be randomly allocated to one of three groups and that they would be informed whether they would a) receive the “antidepressant” (drug expectation group), b) receive a placebo nasal spray (placebo expectation group), or c) not receive any nasal spray at all (no treatment group). After participants had given informed consent, the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) was performed in order to assess the major depressive episode. As the baseline assessment, participants rated their current sadness via numeric rating scales. They were then asked to draw an envelope out of a box containing their allocation to one of the three groups (48 participants were randomized to the drug expectation group; 24 to the placebo expectation group; 22 to the no treatment group). Each envelope (including for the no treatment group) contained a nasal spray to ensure experimental blinding, although the no treatment group did not take it. Only the drug expectation group and the placebo expectation group were instructed how to take the nasal spray by the experimenter. As the experimenters were blinded regarding these two groups, participants were instructed not to say which nasal spray there were given. In fact, all sprays were placebo. After the randomization, participants were asked to rate their mood for the second time, before the intake of the nasal spray followed for participants of the drug expectation group and the placebo expectation group. Afterwards, they were instructed to sit quietly for one minute in order to let the pharmacological agent operate. For standardization, the no treatment group had to wait one minute too, although they did not take the nasal spray. Once the waiting minute was over, sadness was induced in all participants via a short film clip. They then rated their sadness for the third time. Finally, the study’s real purposes were disclosed fully to all participants and they were asked whether they had perceived the cover story as plausible during the experiment.

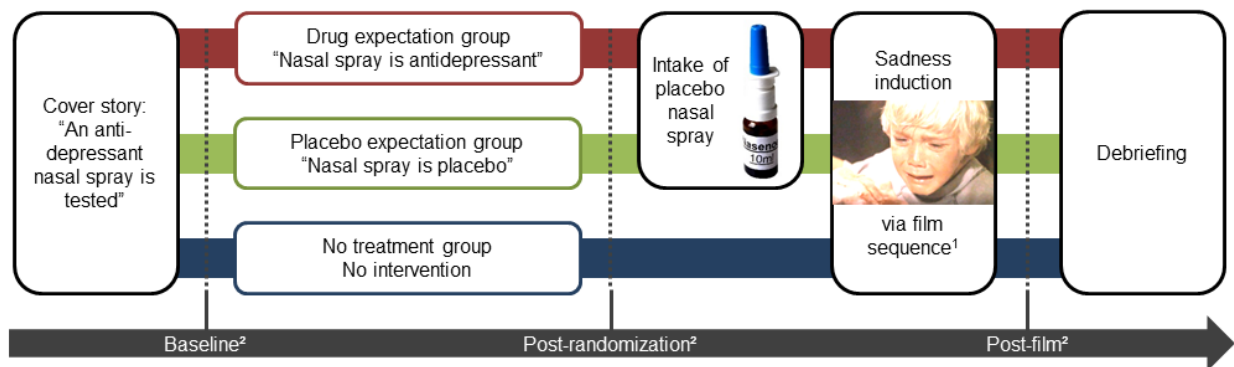


Figure 2. Experimental procedure. ¹Film sequence from “The Champ” (Lovell & Zeffirelli, 1979). ²Assessment of self-rated sadness via items of the Positive and Negative Affect Schedule – Expanded Form (PANAS-X; Watson & Clark, 1994) on numeric rating scales.

Placebo

The nasal spray was an active placebo made of sesame oil and a low amount of capsaicin (0.0007 %). Capsaicin causes a prickling sensation in the nose and throat after taking the spray. This simulated a side effect that was described in the “medication information” as part of the cover story. The spray and its validity as an active placebo was previously established in studies by Rief and Glombiewski (2012) and Glombiewski et al. (2019).

Induction of sadness

To induce sadness, a film sequence of *The Champ* (Lovell & Zeffirelli, 1979) was used. This 2.51-minute film sequence is a widely established paradigm for the induction of sadness (Flohr et al., 2017; Gross & Levenson, 1995; Hewig et al., 2005; Koushiou et al., 2018).

Measures

All questionnaires were completed online using Unipark™ software (www.unipark.de/) by Questback GmbH (Oslo, Norway).

Sadness

Participants’ self-rated sadness served as the primary outcome. It was measured by the Sadness subscale of the Positive and Negative Affect Schedule – Expanded Form (PANAS-X) (Watson & Clark, 1994). This subscale includes the five items *alone*, *lonely*, *sad*, *blue* and

downhearted. It has been shown to be a reliable (Cronbach's $\alpha = .87$) and valid (correlation with the scale Depression-Dejection of the Profile of Mood States [POMS; McNair, Lorr, & Droppleman, 1971]: $r = .85$) method of assessing sadness (Watson & Clark, 1994). In order to facilitate more visual and intuitive answering, we assessed these items via numeric rating scales ranging from 0 ("not at all") to 10 ("very much"), including decimals in between. The sadness score was calculated as the mean of all subscale items. In our sample, the internal reliability of the sadness score was good at all assessment points (Cronbach's $\alpha = .87 - .90$). The items *joyful*, *concentrating* and *surprised* were added as distractors.

Assessment of depressive symptoms

Three diagnostic instruments were applied to ensure that participants fulfilled the criteria of a major depression. During the online screening, they completed the depression module of the Prime MD Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Spitzer et al., 1999) as well as the Beck's Depression Inventory (BDI-II) (Beck et al., 1996). The PHQ-9 scores the diagnostic criteria for major depression of the DSM-IV (American Psychiatric Association (APA), 2000), ranging from "not at all" (0) to "nearly every day" (3). It has demonstrated excellent internal reliability (Cronbach's $\alpha = .89$) and good criterion validity (Kroenke et al., 2001). As a cut-off for a self-reported major depression, at least five items must be answered with at least "more than half the days" (2). Given that we used the PHQ-9 as a screening instrument and aimed to avoid false negatives, we set the cut-off in our basic exclusion criteria at four items answered with at least "more than half the days" (2). Regarding the BDI-II, there is evidence of both excellent internal consistency (Cronbach's $\alpha = .94$) and good factorial validity (Arnau et al., 2001). The answers of all 21 items can be added to a sum score ranging from 0 to 63. Scores of nine and higher indicate a potential depression (Beck et al., 1996). We used this cut-off in our exclusion criteria.

In the laboratory session, the experimenter performed the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-I) (Wittchen et al., 1997) to ascertain the diagnosis of a major depression and to ensure that participants did not fulfil any of the exclusion criteria diagnoses. Experimenters had previously been trained in performing the SCID-I.

Manipulation check

After the actual purpose of the study had been revealed to the participants, the experimenters interviewed them about the credibility of the cover story. Only one participant indicated that she had not believed the cover story. Given that she was in the no treatment

group and therefore did not receive the nasal spray at all, we expected no significant influence on our results. However, all analyses were conducted both with and without the respective participant included. Results remained identical, therefore the following analyses are presented including all participants.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 21. The significance level was set at $p < .05$. To investigate baseline differences between the groups, univariate analyses of variance (ANOVA) and χ^2 -tests were calculated. The effect of time on sadness and between-group differences in this outcome were analyzed with a mixed 3x3 analysis of variance (ANOVA). The ANOVA included *time* as repeated measures with three assessment points (baseline; post-randomization; post-film) and *study group* (drug expectation group; placebo expectation group; no treatment group) as between-group factors for each sadness change score from the baseline as dependent variables (baseline minus baseline score [fixed to zero]; post-randomization minus baseline score; post-film minus baseline score). Significant main and interaction effects indicated by the overall ANOVA were examined further using Bonferroni-adjusted post-hoc pairwise comparisons (two-tailed tests).

In order to detect outliers and extreme scores in the dependent variables, boxplots were generated for each study group. Scores that were more than 1.5 interquartile ranges above the upper or below the lower quartile were deemed as outliers. Scores that were more than three interquartile ranges above the upper or below the lower quartile were deemed as extreme scores. For the sadness scores (baseline; post-randomization; post-film), no outliers or extreme scores were detected in any group. For the sadness change score “post-randomization minus baseline”, one outlier and one extreme score were detected, both in the placebo expectation group. For the sadness change score “post-film minus baseline”, one outlier was detected in the drug expectation group and two in the no treatment group. As the sadness scores were assessed via self-ratings, they are subjective measures of emotional states. Therefore, we did not exclude the mentioned outliers and extreme scores as measurement artefacts. To analyze whether they had a substantial influence on the results, all analyses were conducted both with and without the identified participants with outlier scores. Results remained identical, therefore the following analyses are presented including all participants.

Table 2
Sample characteristics at baseline.

	Drug expectation group (n = 48)	Placebo expectation group (n = 24)	No treatment group (n = 22)	Group differences
Age in years, <i>M (SE)</i>	27.50 (8.94)	23.00 (3.55)	26.45 (7.12)	$F(2, 91) = 2.92; p = .059$
Educational level, <i>n (%)</i>				$\chi^2(4) = 1.21; p = .877$
Below A-level	5 (10.4)	1 (4.2)	2 (9.1)	
A-level	32 (66.7)	18 (75.0)	14 (63.6)	
University degree	11 (22.9)	5 (20.8)	6 (27.3)	
BDI-II score, <i>M (SE)</i>	56.75 (7.92)	55.08 (10.50)	52.95 (5.26)	$F(2, 91) = 1.66; p = .196$
PHQ-9 score, <i>M (SE)</i>	25.83 (3.82)	24.83 (2.99)	24.91 (3.16)	$F(2, 91) = 0.91; p = .408$
Prior intake of ADs, <i>n (%)</i>				$\chi^2(8) = 2.68; p = .953$
Never taken ADs	9 (18.8)	5 (20.8)	6 (27.3)	
Intake for < 1 year	16 (33.3)	8 (33.3)	7 (31.8)	
Intake for 1 – 5 years	17 (35.4)	7 (29.2)	8 (36.4)	
Intake for > 5 years	3 (6.3)	2 (8.3)	1 (4.5)	
Missing value	3 (6.3)	2 (8.3)	---	
Current intake of any psychotropic drug, <i>n (%)</i>	28 (58.3)	10 (41.7)	10 (45.5)	$\chi^2(2) = 2.14; p = .343$
Sadness score, <i>M (SE)</i>	53.66 (3.16)	60.08 (2.88)	46.15 (4.71)	$F(2, 91) = 2.72; p = .072$

Note: Drug expectation group: Placebo intake with information to receive an antidepressant; Placebo expectation group: Placebo intake with information that it is a placebo; No treatment group: No placebo intake; *M* = Mean; *SE* = standard error; *n* = number of participants; BDI-II = Beck's Depression Inventory II, score can range between 0 and 63; PHQ-9 = Depression scale from the Patient Health Questionnaire, score can range between 0 and 27; Sadness score was measured via five items on numeric rating scales and can range between 0 and 100; ADs = antidepressants.

RESULTS

Sample characteristics

Ninety-four participants were included in the analyses (see Figure 1). There were no differences between the groups in demographic variables, severity of depression, previous or current antidepressant intake, or sadness at baseline (see Table 2).

Sadness

Table 3 presents the mean sadness scores within each group and at each assessment point. A mixed 3x3 ANOVA of sadness change scores (cf. method section) indicated a significant main effect of group ($F [2, 91] = 15.08; p \leq .001$) and a significant time*group interaction effect (Greenhouse-Geisser: $F [2.86, 130.04] = 13.61; p \leq .001$), meaning that participants' changes in sadness scores over time varied between groups. Time did not have a main effect (Greenhouse-Geisser: $F [1.43, 130.04] = 1.84; p = .174$). Bonferroni-corrected post-hoc pairwise comparisons (see Tables 4 and 5 in Supplementary Material 2) confirmed that there were no significant differences between any groups after randomization (all $\Delta \leq 2.04$; all $p \geq .572$). However, significant differences for sadness change scores emerged between all groups after the induction of sadness via the film. Participants' sadness change scores after the film were highest when they had not received a placebo nasal spray and lowest when they had received it with the information that it was an antidepressant ($\Delta_{\text{drug expectation group} - \text{no treatment group}} = -16.63; p \leq .001$). When participants received the placebo nasal spray knowing that it was a placebo, their sadness change scores were higher than in participants of the drug expectation group, but lower than in the no treatment group ($\Delta_{\text{drug expectation group} - \text{placebo expectation group}} = -8.65; p = .007$; $\Delta_{\text{placebo expectation group} - \text{no treatment group}} = -7.99; p = .047$).

Sadness did not significantly change within any group from baseline to randomization (all $\Delta_{\text{post-randomization} - \text{baseline}} \leq 2.04$; all $p \geq .062$). After the film, it significantly increased in the no treatment group only ($\Delta_{\text{post-film} - \text{post-randomization}} = 6.16; p = .043$). In the placebo expectation group, it did not significantly change ($\Delta_{\text{post-film} - \text{post-randomization}} = -0.21; p = 1.00$), while in the drug expectation group, sadness decreased after the film ($\Delta_{\text{post-film} - \text{post-randomization}} = -8.84; p \leq .001$). These results indicate that the induction of sadness increased sadness scores in the no treatment group but did not have an effect when participants received a placebo nasal spray and knew that it was placebo. When they received the placebo nasal spray with the information that it was an antidepressant, their sadness even decreased after sadness induction. The results are shown in Figure 3.

Table 3

Means, standard errors and confidence intervals of sadness scores within each group and at each assessment point.

	Mean	Standard error	Confidence intervals (95 %)
Drug expectation group			
Baseline	53.66	2.92	47.86; 59.47
Post-randomization	51.63	3.14	45.39; 57.86
Post-film	43.18	2.97	37.28; 49.09
Placebo expectation group			
Baseline	60.08	4.13	51.87; 68.30
Post-randomization	58.46	4.44	49.64; 67.28
Post-film	58.25	4.20	49.90; 66.60
No treatment group			
Baseline	46.16	4.32	37.58; 54.73
Post-randomization	46.16	4.64	36.94; 55.37
Post-film	52.31	4.40	43.59; 61.03

Note: Drug expectation group: Placebo intake with information to receive an antidepressant; Placebo expectation group: Placebo intake with information that it is a placebo; No treatment group: No placebo intake.

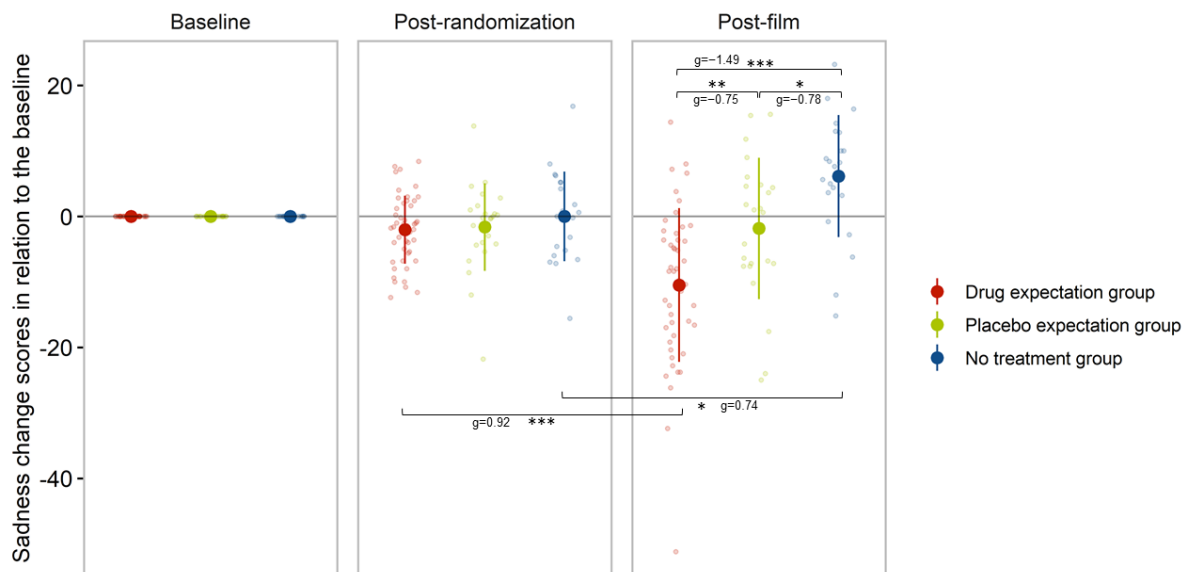


Figure 3. Results of the mixed 3x3 analysis of variance. Means are indicated by larger dots, scatter shows scores of all participants, error bars indicate standard deviation. Significant effects are indicated by * $p \leq .05$; ** $p \leq .01$; *** $p \leq .001$. Effect sizes are Hedge's g .

DISCUSSION

This is the first experimental study to investigate placebo-induced expectations on acute sadness in a large sample of participants with major depression. In line with the hypotheses, change in sadness differed significantly between the three groups after sadness was induced via a film sequence (Hedge's $g = 0.75 - 1.49$). In participants who did not receive a placebo, sadness increased after the film (Hedge's $g = 0.74$). In participants who received a placebo nasal spray prior to watching the film in full knowledge that it was placebo, sadness did not increase. Importantly, in participants who received the placebo with the information that it was an antidepressant, sadness even decreased after the film (Hedge's $g = 0.92$). These effects, both within and between groups, can be considered large (J. Cohen, 1988). The present study therefore demonstrates large experimentally induced acute placebo effects in clinically depressed patients.

Our results are in line with an RCT that investigated deceptive placebo treatment in major depression and found a decrease in depressive symptoms after one treatment week (Peciña et

al., 2015). Another RCT could not confirm the effectiveness of a placebo without deception treatment (i.e. ‘open-label placebo’) in participants with major depression (Kelley et al., 2012). However, both mentioned studies investigated placebo effects on depression severity in the context of two-week clinical trials while we aimed to investigate acute placebo effects on an emotional state in participants with major depression. Therefore, these studies cannot be directly compared to ours but should be rather seen as complementing.

The comparison of the present findings with the results from our pilot study (Glombiewski et al., 2019) suggests that placebo effects on acute sadness are even more pronounced in patients with major depression than in healthy participants. While result patterns in healthy participants are similar, the effects found in our MDD patients are larger: As indicated by *z*-tests, the effect size of the difference between the drug expectation group and the placebo expectation group is significantly greater in the present study (Hedge’s $g = 0.75$) than in the pilot study (Hedge’s $g = 0.59$; Glombiewski et al., 2019) ($z = -3.69$; $p \leq .001$). Larger effects become especially evident in the group who received the placebo with the information that it was an antidepressant (drug expectation group). In the present study, the information to receive an antidepressant did not only lead to a smaller increase in sadness, but even to a decrease. As indicated by *z*-tests, the effect size of the difference between the drug expectation group and the control group after the sadness-inducing film (Hedge’s $g = 1.49$) is significantly greater than the respective difference between those groups in the pilot study (Hedge’s $g = 0.87$) ($z = -6.09$; $p \leq .001$). Interestingly, in the present study sadness did not increase in patients who knew that they had received a placebo (placebo expectation group), while in the pilot study this group showed a similar increase in sadness as the group receiving no placebo (Glombiewski et al., 2019). This clearly illustrates that we cannot simply generalize results from experimental placebo studies in healthy participants to patients with a medical condition.

This leaves us with an interesting question: how did the placebo protect depressed participants from sadness, if they were taking it in full knowledge that it was a placebo? Similar effects have been demonstrated in open-label placebo (OLP) studies, which investigate placebo administration with participants being honestly informed that they received placebos without any active agent. There is increasing evidence of the positive clinical effects of OLP on different medical conditions (Charlesworth et al., 2017), although no clear conclusions concerning the effect of OLP on major depression can be drawn yet (Kelley et al., 2012). The underlying mechanisms remain the subject of debate, but patients often reported despair on the

one hand and hope or desire for relief on the other. This interaction seems to play an important role in OLP effects, especially when patients have previously undergone multiple unsuccessful treatments (Ballou et al., 2017; Kaptchuk, 2018; Kaptchuk & Miller, 2018). In our study, we neither aimed to investigate OLP effects nor induced hope through our instructions to the placebo expectation group. Nevertheless, the phenomenon of desire for relief may have played a role for our participants and might explain the lack of increase in sadness in this group. Alternatively, the side effects produced by the active placebo could have played a role. Receiving the information that the spray is a placebo but experiencing side effects could have been confusing for this group. However, they did not indicate in the debriefing interview that they had anticipated the spray to be an active drug, and in our pilot study, the intake of the same active placebo did not cause any effect in this group at all (Glombiewski et al., 2019). Evidence from another experimental placebo study also speaks against this interpretation (Rief & Glombiewski, 2012): The authors specifically investigated the interaction between the type of placebo (active vs. inert) and the information about the probability to receive an active drug (100 % drug expectation; 100 % placebo expectation; 50:50 expectation). There were no differences between the active and inert placebo conditions when participants were truthfully informed about the placebo (100 % placebo expectation). Thus, experimental placebo studies in healthy participants do not support this interpretation. However, future research is needed to clarify the role of active placebos in such study designs investigating clinical samples.

Our innovative trial design, which included three groups and three assessment points, a well-elaborated and convincing cover story and a widely established paradigm for the induction of sadness, was implemented in a large sample. Placebo experiments in clinical samples are generally rare; most experiments investigate healthy participants. Our focus on clinically depressed participants therefore constitutes one of this study's strengths and contributes to its relevance. We validated the patients' diagnoses via extensive diagnostic testing by both self-report questionnaires and SCID-I (Wittchen et al., 1997). In order to mirror clinical practice and increase ecological validity, we used an active placebo that produced mild side effects. The experimental procedure was highly standardized (trained experimenters, procedure scripts, exact time management, etc.), maximizing internal validity.

Limitations

Given that this study represents a first step of experimental placebo research in participants with major depression, it has several limitations. First, only a single medication

intake was simulated, which is not a perfect reflection of treatment practice. Future studies should therefore investigate long-term placebo application in MDD. As this would be more ethically questionable, our results are of the highest importance as a first basic research step. A second limitation is the sample's selectivity concerning sex, age and educational level. This limits generalizability, although it facilitates the direct comparison of our results to those of the pilot study (Glombiewski et al., 2019). Replication studies investigating males, older or less educated participants represent important next steps. Third and most importantly, we did not assess participants' expectancy towards the nasal spray, which is a central concept in our study. Relevant expectations could have been 1.) the expectation to receive a real drug or placebo or 2.) the expectation whether the nasal spray would protect them from sadness. However, we believed that a measurement of either expectation would have endangered the credibility of our cover story: The first type of expectation assessment would probably have caused confusion and doubts in participants in the drug expectation group, because they had just been informed that they would receive the medication with a probability of 100 %. The second type of expectation assessment would probably have caused confusion in participants of the placebo expectation group: they had been informed that they would certainly receive a placebo (i.e. a spray without any active agent), which would have no effect on their emotions. Moreover, such assessments could even have raised hope to receive an active treatment in those participants. Thus, we deliberately refrained from an assessment of participants' expectations, but expectations were manipulated by the randomization and credibility of the manipulation was assessed at debriefing. Since the lack of an expectancy measurement is still a major limitation of our study, future experiments should use designs as described below, which allow such assessments without endangering the cover story's credibility. Finally, sadness is only one aspect of depressive affect. In our study, sadness was experimentally induced, and the outcome measures referred to sadness as an emotional state and not as an indicator of depression severity. Thus, our results cannot be directly compared to placebo effects on symptoms of depression. Nevertheless, our study is significant because it demonstrates that experimentally induced placebo effects on mood can also prove powerful in clinical samples with depression. Future research must investigate the effects of placebo application on depression symptoms like persistent sadness or anhedonia in order to draw conclusions concerning antidepressant treatment. While this has been investigated in two-week trials (Kelley et al., 2012; Peciña et al., 2015), long-term studies on placebo treatment in depression are needed.

Implications and conclusions

While meta-analyses have demonstrated that placebo effects play a role in antidepressant treatment (Kirsch et al., 2008; Rief et al., 2009), our study confirms that patients with MDD can also respond to experimentally induced placebo effects and that they even seem to be more responsive to the expectation manipulation than healthy participants in a similar trial. Therefore, our findings emphasize the importance of further investigations regarding expectation and placebo effects in patients with depression. Given that our results demonstrate that a relatively simple expectation manipulation can lead to large placebo effects in patients with MDD, similar investigations in the context of antidepressant treatment would be worthwhile and complement the findings of Peciña and colleagues (2015). In order to quantify the impact of expectation effects on antidepressant treatment outcomes, expectations must be assessed systematically in antidepressant RCTs and related to treatment outcomes, as performed by Laferton et al. (2018). This would enable the expectation effects and specific medication effects to be contrasted. On this basis, the general debate about antidepressant treatment and the balance between its benefits and risks could be more substantially pursued. Moreover, assessing participants' treatment expectations in future experimental studies is crucial as well. This could be done by modifying participants' supposed probability to receive medication or placebo (e.g. 90 % probability to receive medication in one group vs. 90 % probability to receive placebo in the other group). Treatment expectations could then be measured by the Credibility and Expectancy Questionnaire (Deville & Borkovec, 2000), which assesses patients' expectancy that a certain treatment will help improving their symptoms. Such a study design would allow even clearer conclusions regarding mechanisms underlying placebo effects occurring in depressed patients. Finally, investigating potential moderator variables contributing to our findings, e.g. locus of control or neuroticism, would be a promising next research step.

In conclusion, this study provides experimental evidence of large placebo effects on acute sadness in depressed patients. It emphasizes the considerable power of expectations for coping with sadness-inducing stimuli in depression, and therefore both highlights important directions for future research and contributes to a better understanding of highly relevant placebo mechanisms in clinical populations.

ACKNOWLEDGEMENTS

The study was partially supported by a grant from the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; RI 574/22–1). We are grateful to Maylien Schulte, Hannah Friedrich and Olivia Campora for their help in data collection.

REFERENCES

American Psychiatric Association (APA), 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

Arnau, R.C., Meagher, M.W., Norris, M.P., Bramson, R., 2001. Psychometric evaluation of the Beck Depression Inventory-II with primary care medical patients. *Heal. Psychol.* 20, 112–119. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.20.2.112>

Ballou, S., Kaptchuk, T.J., Hirsch, W., Nee, J., Iturrino, J., Hall, K.T., Kelley, J.M., Cheng, V., Kirsch, I., Jacobson, E., Conboy, L., Lembo, A., Davis, R.B., 2017. Open-label versus double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 18, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1964-x>

Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Möller, H.J., 2007. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders in primary care. *World J. Biol. Psychiatry* 8, 67–104. <https://doi.org/10.1080/15622970701227829>

Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K., 1996. Beck Depression Inventory, 2nd ed. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Charlesworth, J.E.G., Onakpoya, I., Petkovic, G., Kelley, J.M., Hunter, M., Roberts, N., Miller, F.G., Howick, J., 2017. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *J. Evid. Based. Med.* 10, 97–107. <https://doi.org/10.1111/jebm.12251>

Chen, J.A., Papakostas, G.I., Youn, S.J., Baer, L., Clain, A.J., Fava, M., Mischoulon, D., 2011. Association between patient beliefs regarding assigned treatment and clinical response: Reanalysis of data from the Hypericum Depression Trial Study Group. *J. Clin. Psychiatry* 72, 1669–1676. <https://doi.org/10.4088/JCP.10m06453>

Cipriani, A., Furukawa, T.A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L.Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H.G., Turner, E.H., Higgins, J.P.T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J.P.A., Geddes, J.R., 2018. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 391, 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)

Cleare, A., Pariante, C.M., Young, A.H., Anderson, I.M., Christmas, D., Cowen, P.J., Dickens, C., Ferrier, I.N., Geddes, J., Gilbody, S., Haddad, P.M., Katona, C., Lewis, G., Malizia, A., McAllister-Williams, R.H., Ramchandani, P., Scott, J., Taylor, D., Uher, R., 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol.* 29, 459–525. <https://doi.org/10.1177/0269881115581093>

Cohen, J., 1988. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

Darragh, M., Yow, B., Kieser, A., Booth, R.J., Kydd, R.R., Consedine, N.S., 2016. A take-home placebo treatment can reduce stress, anxiety and symptoms of depression in a non-patient population. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 50, 858–865. <https://doi.org/10.1177/0004867415621390>

Deville, G.J., Borkovec, T.D., 2000. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 31, 73–86. [https://doi.org/10.1016/S0005-7916\(00\)00012-4](https://doi.org/10.1016/S0005-7916(00)00012-4)

DGPPN, 2017. S3 Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression. Springer, Berlin.

Enck, P., Zipfel, S., 2019. Placebo effects in psychotherapy: A framework. *Front. Psychiatry* 10, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00456>

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., Buchner, A., 2007. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39, 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>

Feldman Barrett, L., Lane, R.D., Sechrest, L., Schwartz, G.E., 2000. Sex differences in emotional awareness. *Personal. Soc. Psychol. Bull.* 26, 1027–1035. <https://doi.org/10.1177/01461672002611001>

Flohr, E.L.R., Erwin, E., Croy, I., Hummel, T., 2017. Sad man's nose: Emotion induction and olfactory perception. *Emotion* 17, 369–378. <https://doi.org/10.1037/emo0000224>

Gaab, J., Locher, C., Blease, C., 2018. Placebo and Psychotherapy: Differences, similarities, and implications. *Int. Rev. Neurobiol.* 138, 241–255. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2018.01.013>

Gartlehner, G., Thieda, P., Hansen, R.A., Gaynes, B.N., DeVeugh-Geiss, A., Krebs, E.E., Lohr, K.N., 2008. Comparative risk for harms of second-generation antidepressants. *Drug Saf.* 31, 851–865. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831100-00004>

Glombiewski, J.A., Rheker, J., Wittkowski, J., Rebstock, L., Rief, W., 2019. Placebo mechanisms in depression: An experimental investigation of the impact of expectations on sadness in female participants. *J. Affect. Disord.* 256, 658–667. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.06.070>

Gross, J.J., Levenson, R.W., 1995. Emotion elicitation using films. *Cogn. Emot.* 9, 87–108. <https://doi.org/10.1080/02699939508408966>

Hasin, D.S., Sarvet, A.L., Meyers, J.L., Saha, T.D., Ruan, W.J., Stohl, M., Grant, B.F., 2018. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry* 75, 336–346. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4602>

Hewig, J., Hagemann, D., Seifert, J., Gollwitzer, M., Naumann, E., Bartussek, D., 2005. A revised film set for the induction of basic emotions. *Cogn. Emot.* 19, 1095–1109. <https://doi.org/10.1080/02699930500368493>

Kaptchuk, T.J., 2018. Open-label placebo: Reflections on a research agenda. *Perspect. Biol. Med.* 61, 311–334.

Kaptchuk, T.J., Miller, F.G., 2018. Open label placebo: Can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *BMJ* 363, 1–3. <https://doi.org/10.1136/bmj.k3889>

Kelley, J.M., Kaptchuk, T.J., Cusin, C., Lipkin, S., Fava, M., 2012. Open-label placebo for major depressive disorder: A pilot randomized controlled trial. *Psychother. Psychosom.* 81, 5–8. <https://doi.org/10.1159/000337053>

Khan, A., Redding, N., Brown, W.A., 2008. The persistence of the placebo response in antidepressant clinical trials. *J. Psychiatr. Res.* 42, 791–796. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2007.10.004>

Kirsch, I., Deacon, B.J., Huedo-Medina, T.B., Scoboria, A., Moore, T.J., Johnson, B.T., 2008. Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the food and drug administration. *PLoS Med.* 5, 0260–0268. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>

Kirsch, I., Sapirstein, G., 1998. Listening to Prozac but hearing placebo: A meta-analysis of antidepressant medication. *Prev. Treat.* 1, 1–16.

Koban, L., Kross, E., Woo, C.W., Ruzic, L., Wager, T.D., 2017. Frontal-brainstem pathways mediating placebo effects on social rejection. *J. Neurosci.* 37, 3621–3631. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2658-16.2017>

Koushiou, M., Nicolaou, K., Karekla, M., 2018. Inducing negative affect using film clips with general and eating disorder-related content. *Eat. Weight Disord.* 23, 775–784. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0485-2>

Krell, H. V., Leuchter, A.F., Morgan, M., Cook, I.A., Abrams, M., 2004. Subject expectations of treatment effectiveness and outcome of treatment with an experimental antidepressant. *J. Clin. Psychiatry* 65, 1174–1179. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0904>

Kroenke, K., Spitzer, R.L., Williams, J.B.W., 2001. The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.* 16, 606–613. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000093487.78664.3C>

Kube, T., Rief, W., Glombiewski, J.A., 2017. On the maintenance of expectations in major depression - Investigating a neglected phenomenon. *Front. Psychol.* 8, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00009>

Laferton, J.A.C., Vijapura, S., Baer, L., Clain, A.J., Cooper, A., Papakostas, G., Price, L.H., Carpenter, L.L., Tyrka, A.R., Fava, M., Mischoulon, D., 2018. Mechanisms of perceived treatment assignment and subsequent expectancy effects in a double blind placebo controlled RCT of major depression. *Front. Psychiatry* 9, 1–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00424>

Lovell, D. (Producer), Zeffirelli, F. (Director), 1979. *The Champ* [Motion Picture]. Beverly Hills, Kalifornien, USA: Metro-Goldwyn-Mayer.

Margraf, J., Ehlers, A., Roth, W.T., Clark, D.B., Sheikh, J., Agras, W.S., Taylor, C.B., 1991. How “blind” are double-blind studies? *J. Consult. Clin. Psychol.* 59, 184–187. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.59.1.184>

McNair, D.M., Lorr, M., Droppleman, L.F., 1971. Manual: Profile of moods states. Educational and Industrial Testing Service, San Diego, CA.

Moncrieff, J., 2018. Challenging the new hype about antidepressants [WWW Document]. URL <https://joannamoncrieff.com/2018/02/24/challenging-the-new-hype-about-antidepressants/>

Moncrieff, J., 2006. A comparison of antidepressant trials using active and inert placebos. *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* 12, 117–127. <https://doi.org/10.1002/mpr.148>

NHS Digital, 2017. Prescriptions dispensed in the community: England 2006-2016. NHS Digital. <https://doi.org/10.1007/s00534-009-0246-8>

Olfson, M., Marcus, S.C., Tedeschi, M., Wan, G.J., 2006. Continuity of antidepressant treatment for adults with depression in the United States. *Am. J. Psychiatry* 163, 101–108. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.1.101>

Padberg, T., 2018. Placebos, Drogen, Medikamente - Der schwierige Umgang mit Antidepressiva. *Psychotherapeutenjournal* 4, 324–330.

Peciña, M., Bohnert, A.S.B., Sikora, M., Avery, E.T., Langenecker, S.A., Mickey, B.J., Zubietta, J.K., 2015. Association between placebo-activated neural systems and antidepressant responses neurochemistry of placebo effects in major depression. *JAMA Psychiatry* 72, 1087–1094. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1335>

Rief, W., Glombiewski, J.A., 2012. The hidden effects of blinded, placebo-controlled randomized trials: An experimental investigation. *Pain* 153, 2473–2477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.09.007>

Rief, W., Glombiewski, J.A., Gollwitzer, M., Schubö, A., Schwarting, R., Thorwart, A., 2015. Expectancies as core features of mental disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 28, 378–385. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000184>

Rief, W., Nestoriuc, Y., Weiss, S., Welzel, E., Barsky, A.J., Hofmann, S.G., 2009. Meta-analysis of the placebo response in antidepressant trials. *J. Affect. Disord.* 118, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.01.029>

Rief, W., Shedden-Mora, M.C., Laferton, J.A.C., Auer, C., Petrie, K.J., Salzmann, S., Schedlowski, M., Moosdorf, R., 2017. Preoperative optimization of patient expectations improves long-term outcome in heart surgery patients: Results of the randomized controlled PSY-HEART trial. *BMC Med.* 15, 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0767-3>

Rutherford, B.R., Wall, M.M., Brown, P.J., Choo, T.H., Wager, T.D., Peterson, B.S., Chung, S., Kirsch, I., Roose, S.P., 2017. Patient expectancy as a mediator of placebo effects in antidepressant clinical trials. *Am. J. Psychiatry* 174, 135–142. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020225>

Schedlowski, M., Enck, P., Rief, W., Bingel, U., 2015. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol. Rev.* 67, 697–730. <https://doi.org/10.1124/pr.114.009423>

Spitzer, R.L., Kroenke, K., Williams, J.B.W., 1999. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 282, 1737–1744. <https://doi.org/10.1001/jama.282.18.1737>

Turner, J.A., Jensen, M.P., Warms, C.A., Cardenas, D.D., 2002. Blinding effectiveness and association of pretreatment expectations with pain improvement in a double-blind randomized controlled trial. *Pain* 99, 91–99. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00060-X)

Watson, D., Clark, L.A., 1994. The PANAS-X. Manual for the positive and negative affect schedule - Expanded form. University of Iowa, Iowa City.

Weinberger, A.H., Gbedemah, M., Martinez, A.M., Nash, D., Galea, S., Goodwin, R.D., 2018. Trends in depression prevalence in the USA from 2005 to 2015: Widening disparities in vulnerable groups. *Psychol. Med.* 48, 1308–1315. <https://doi.org/10.1017/S0033291717002781>

Wittchen, H., Zaudig, M., Fydrich, T., 1997. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV (SKID), Achse 1. Hogrefe, Göttingen.

Anhang A2: Studie 2

THE EFFECT OF PATIENT-CENTERED COMMUNICATION ON MEDICATION INTAKE: AN EXPERIMENTAL INVESTIGATION

Wittkowski, Julia*¹, Rief, Winfried, PhD¹, Weiß, Frauke, PhD¹, Doering, Bettina K, PhD^{1,2}, Kleinstäuber, Maria, PhD^{1,3}, Ruwoldt, Sina¹, Sarter, Lena¹, Thomas, Ruth¹, and Rheker, Julia, PhD¹

¹Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Marburg, Germany

²Department of Clinical and Biological Psychology
Catholic University of Eichstätt-Ingolstadt
Eichstätt, Germany

³Department of Psychological Medicine, Dunedin School of Medicine
University of Otago
Dunedin, New Zealand

*Corresponding author
Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg, Germany
Telephone: 0049-(0)6421 28-24024
E-mail: julia.wittkowski@uni-marburg.de
ORCID-ID: 0000-0002-6501-0221

ABSTRACT

It is not only crucial to provide patients with information, but also to communicate this information in a way to enable patient participation in health decisions. Experimental approaches investigating the association between the communication style of health professionals and patients' health decisions are rare, which limits causal conclusions. This study investigated whether participants who receive patient-centered communication during ostensive medical consultations (PC group) are more likely to take a medication than participants who receive doctor-centered communication (DC group) or participants who receive no consultation (control group).

Healthy women (N = 120) were randomly allocated to one of three groups. The cover story was that the study investigated the effects of a 'concentration-enhancing medication'. During medical consultations, one of two communication styles were established (PC group, DC group). The control group received no consultation. Voluntary intake of the medication (a placebo pill) served as behavioral outcome. Participants' self-rated intention to take the medication was measured at three assessment points. Data were analyzed using a Chi-square-test and a 3x3 mixed analysis of covariance.

In each group, 40 participants were analyzed. Following the consultation, groups did not differ regarding the behavioral outcome, but intention to take the medication was higher in the PC group compared with the control group.

Our results indicate that patient-centered communication has a beneficial influence on participants' intention to take medication. Future studies should investigate the role of communication in clinical samples with clear treatment needs and long-term medication intake.

Keywords: Health Communication; Patient-centered Care; Decision Making; Placebos

INTRODUCTION

Patient participation in medical decisions has beneficial effects on different health outcomes (Clayman et al., 2016) and has been a commonly investigated concept of psychological and medical research within the last decades (Stiggelbout et al., 2015). It has been highly promoted by many researchers (Clayman et al., 2016), also for ethical reasons (Stiggelbout et al., 2015), and gradually gets implemented in clinical practice (Lloyd et al., 2013). The concept of shared decision making (SDM), meaning that patients get detailed information about different medical options and are involved in health decisions, has been established as the preferable model for medical decisions in modern health care (Stiggelbout et al., 2015). SDM has been shown to have beneficial effects on patients' satisfaction with care, quality of life, and symptom severity (Adams et al., 2001; Ashraf et al., 2013; Clayman et al., 2016; Clucas et al., 2011; Kim et al., 2008). Leaving the choice to the patient to start taking a new medication or to adhere to a prescribed regimen is an example of such a health decision. Providing patients with information is considered to be crucial to enable patient participation in such treatment decisions and to increase adherence. However, it has been argued that it is not just the information itself which enables patient participation but, equally important, the provider's way of communicating information and caring (Hargraves et al., 2016; Joseph-Williams et al., 2014). Furthermore, the way doctors communicate seems to influence patients' health decision-making (Bieber et al., 2004; Nicolai et al., 2016). Therefore, the communication style of health care providers and its impact on patients' medical decisions, such as taking a medication, needs to be investigated more thoroughly.

Research concerning patients' decision-making has mainly focused on severe medical conditions and high-risk treatments. In these cases, patients seem to prefer treatment options with lower risks and therefore sometimes even choose suboptimal treatments because they seem to be safer (Reyna et al., 2015). In particular when it comes to a cancer diagnosis, treatment decisions are very hard to make because treatments can have strong and complex risks and harms, and the uncertainty of both diagnostics and treatment effectiveness, can be high (Operskalski & Barbey, 2016; Schapira et al., 2016). When patients suffer from severe illnesses, their health decisions also depend on their social context and network (Spencer et al., 2017). In these situations, patients' emotional reactions seem to have more influence on their treatment decisions than their knowledge about facts (Zikmund-Fisher et al., 2010). In a similar vein, cancer patients felt less decision regret after a treatment, when their physician's empathy during the consultation was higher (Nicolai et al., 2016). Concerning the decision to take a

medication, first evidence for the influence of communication styles of health professionals on patients' treatment choices comes from a randomized controlled trial: fibromyalgia patients chose to take analgesics more often when they had received a doctor's consultation with a facing and validating communication before (Bieber et al., 2004).

Such a facing and validating communication style is designated by many authors as 'patient-centered' and contrasted with 'doctor-centered' communication. Although these terms are not unambiguously defined, core elements of patient-centered communication are consideration of the patient's opinion and feelings as well as an appreciation that social, emotional, and psychological aspects are as important as somatic aspects (Epstein & Street, 2007; Graugaard & Finset, 2000). Therefore, patient-centered communication requires an empathic and collaborative attitude as well as communication skills such as asking open questions, validating feelings, and using non-technical language (Epstein & Street, 2007; Graugaard & Finset, 2000). In contrast, doctor-centered communication focuses on somatic aspects and scientific facts, uses predominantly closed questions, and comprises technical terms without explanations (Graugaard & Finset, 2000; Hiller et al., 2015). Patient-centered approaches appear to be beneficial in their influence on numerous physiological and psychological health outcomes (McMillan et al., 2013), such as patients' satisfaction (Riedl & Schüßler, 2017), improvement of symptoms (Howick et al., 2018; Wodskou et al., 2014), prevention of depression (Neumann et al., 2007), and reduction of anxiety when a cancer diagnosis is given (Zwingmann et al., 2017). However, experimental research examining different styles of provider–patient communication and their impact on patients' medical decisions is rare. Studies, which varied physicians' communication systematically, have focused rather on the information given instead of the communication style itself. This was evident in an experimental study, where family members of terminally ill patients felt less decisional conflict, when the physician described different treatment options as similarly suitable instead of recommending one option over another (Nishioka et al., 2019). As another recent experiment demonstrated, participants were more willing to take part in mammography screening if their conversation preferences were made salient before the consultation and these needs were included afterwards in the physician's communication (Fissler et al., 2015). Although these studies investigated the influence of doctors' communication on patients' health decisions, they varied the content of communication, not actually the style of communication. In addition, research has mainly focused on severe or chronic medical conditions and high-risk treatments.

Therefore, in our study, we aimed to experimentally investigate the impact of different styles of provider–patient communication on a simple medical decision. As a first basic research step in this field, the study examined whether different communication styles of a supposed doctor (with informational content held constant across all styles) result in differences in healthy participants’ decisions to take a one-time medication. The supposed doctor was in truth a confederate research assistant. A randomized controlled trial with three arms was carried out: two groups received the consultation with either a patient-centered or a doctor-centered communication style; a third group received no consultation at all. We hypothesized that participants whose consultation adopted a patient-centered communication style would be more likely to intend taking and to actually take a medication, than would participants whose consultation had a doctor-centered communication style or who received no doctor’s consultation at all.

METHODS

Participants

Only female participants were included in the study because the gender combination of doctor–patient dyads may affect their communication style (Sandhu et al., 2009). Since our study is an initial study in this field, we focused on one single gender dyad (female doctor, female participant) as a first step. Exclusion criteria are shown in Table 1.

According to an *a priori* power analysis with G*Power 3.0.8 (Faul et al., 2007), 102 participants were needed to detect small effect size differences ($f = 0.15$) among three groups using an analysis of variance with three measurement points, an α level of .05, $\beta = .85$, and correlation between measurements estimated at $r = .50$. To account for potential dropouts, the intended sample size was 120. Participants were recruited in Germany from March to June 2017 via e-mails within the university and flyers in public buildings. Figure 1 shows the participant flow.

The study was approved by the local ethics committee and all participants gave written informed consent. The study was pre-registered at clinicaltrials.gov.

Table 1

Exclusion criteria

Exclusion criteria due to study purposes
Male participants
Age < 18 or > 35 years
Psychotherapeutic treatment during the past two years
Diagnosis of any mental disorder during the past two years
Students and professionals in the field of psychology (except in their first year of studies)
Students and professionals in the fields of medicine and pharmacy

Exclusion criteria added to strengthen the cover story's credibility
Chronic heart disease
Taking performance-enhancing substances regularly (e.g. methylphenidate)
Taking psychotropic drugs regularly
Currently pregnant or breastfeeding

Study Procedure

Our cover story announced the study as a clinical trial testing a concentration-enhancing drug. Participants were randomly assigned to one of three groups (40 participants per group). The standardized laboratory session took 60 minutes (see Figure 2). In the beginning, participants had to perform a concentration test. Then, they viewed a short film, which informed them about the supposed medication and which was designed to induce a critical attitude towards the medication in order to prevent ceiling effects in participants' intention to take the medication. Afterwards, two of the groups received pretend doctor's consultations, which were performed by female graduate students in psychology with either a patient-centered (PC group) or a doctor-centered (DC group) communication style. The control group did not receive a consultation but performed a neutral reading task instead. At three assessment points, the participants rated their intention to take the medication. Before performing a second concentration test, they were offered the supposed medication (a placebo capsule) for voluntary intake. Additional information about the study procedure, randomization, and blinding is provided in the supplementary material.

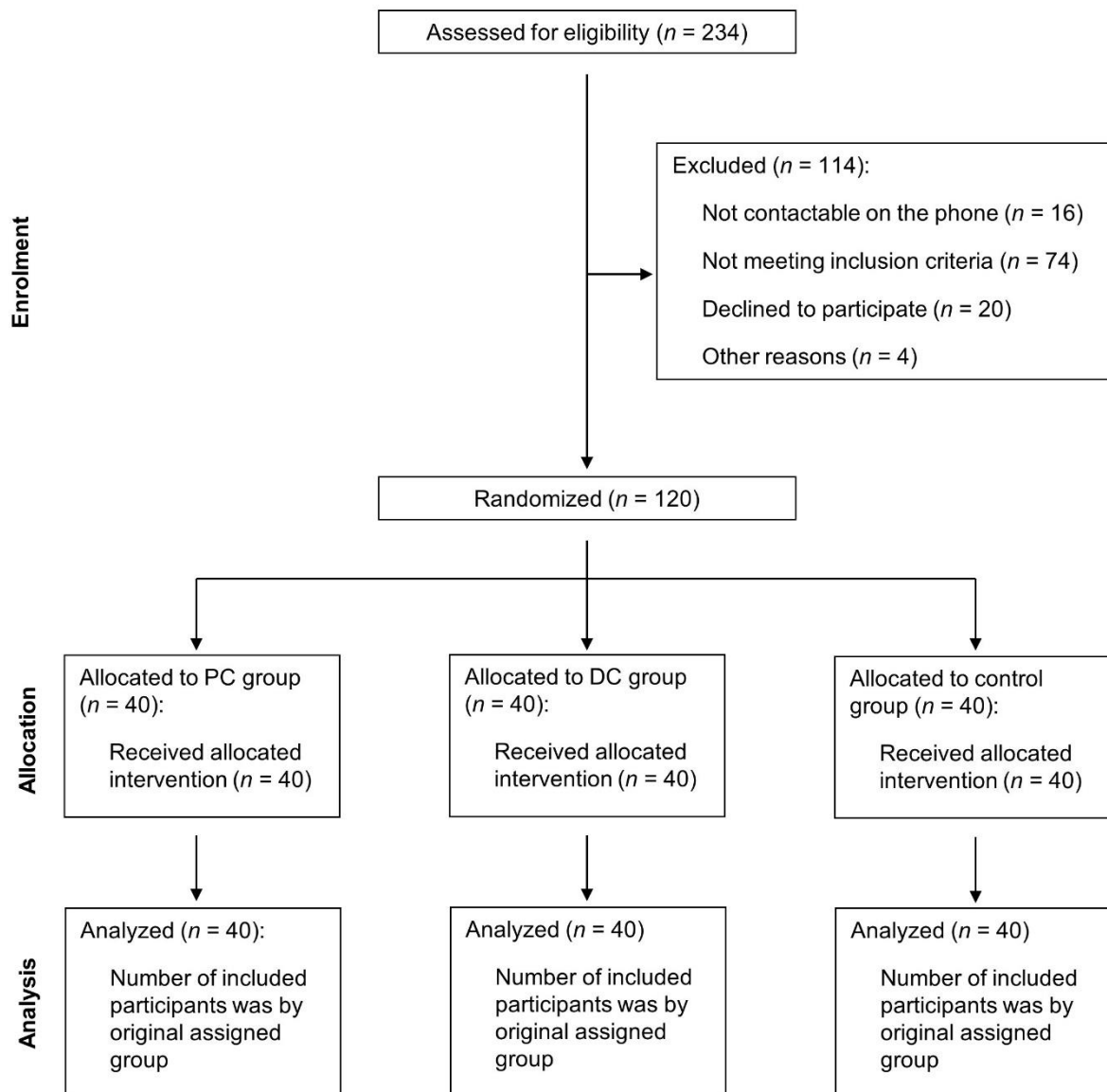


Figure 1. Participants' progress flow from recruitment to analysis. n = sample size.

PC group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC group: doctor's consultation with doctor-centered communication style; Control group: no doctor's consultation.

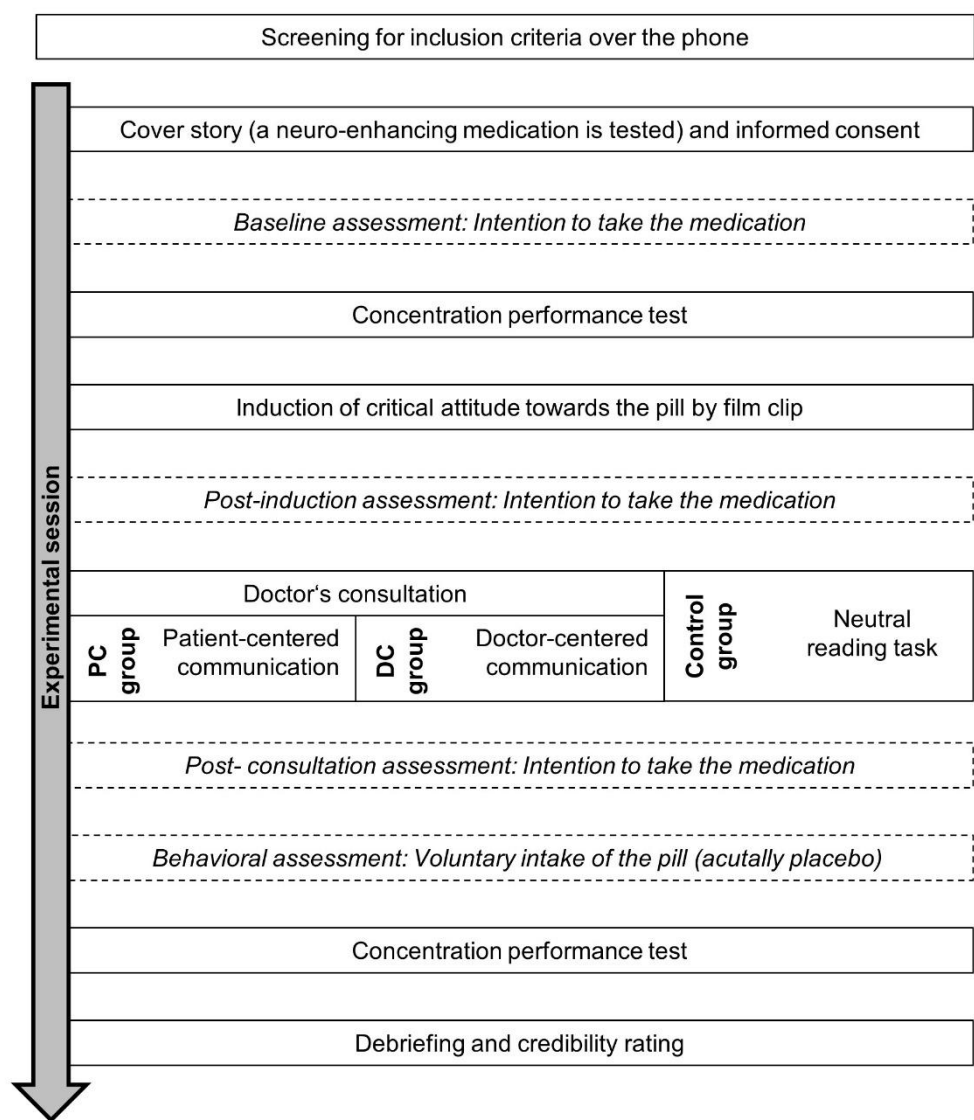


Figure 2. Study procedure. Assessment points are shown in italics. PC = patient-centered, DC = doctor-centered.

Communication Styles in Doctors' Consultations

To ensure maximum standardization, detailed communication guidelines for each communication style were developed, according to the studies by Graugaard and Finset (2000) and Graugaard, Eide, and Finset (2003). In the PC group, the doctor's aim was to ask open questions, use simple language and avoid technical terms, give reasons for her questions, show interest in the participants' situation, validate any feelings and worries of the participants, smile frequently, and shake hands with the participant. In the DC group, the doctor's aim was to appear busy, ask closed and suggestive questions without giving reasons for them, use technical terms without explaining them, repeat facts in a rational way whenever participants expressed worries, smile less frequently, and not shake hands. The communication guidelines are provided as supplementary material.

Measures

All questionnaires were completed online using the Unipark™ software (www.unipark.de/) by Questback GmbH (Oslo, Norway).

Behavioral Test: Medication Intake

After the consultation or reading task, participants could decide freely whether they wanted to take the supposed medication or not. This behavioral test functioned as the primary outcome. The medicine provided was a chewable placebo pill that contained a bitter-tasting liquid but no active ingredients. Participants were told that the alleged active agent in the liquid would be absorbed via the oral mucosa, and hence would reach the brain very quickly. Because of this plausible explanation lending further credibility to the cover story, the second concentration test could follow just two minutes after intake.

Intention to take the Medication

Participants' self-rated intention to take the medication served as the secondary outcome. It was measured three times (baseline, post-induction, post-consultation) via visual analogue scales ranging from '0% likelihood of taking the medication' to '100% likelihood of taking the medication'. Visual analogue scales have been proven to be a reliable and valid method of assessing subjective views, mood, and pain (Hasson & Arnetz, 2005; Schomacher, 2008; Stern et al., 1997).

Further Measures

Potential baseline differences between the groups regarding their attitude towards medication in general were assessed by the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) (Horne et al., 1999). Only the scale BMQ-General was used, which comprises four subscales: beliefs about the overuse, harm, and benefit of medicines, as well as beliefs about the sensitivity of one's own body to medicines. The four subscales include 17 items in total, which are rated on five-point Likert scales. There is evidence for both good internal consistency (Cronbach's $\alpha = .47-.83$) and test-retest reliability (.60-.78), as well as good criterion-related and discriminant validity (Horne et al., 1999).

After the study's real objective was revealed to the participants, an experimenter interviewed them about the credibility of the cover story. Based on their overall impression, the experimenters rated the participants' acceptance of the cover story during the experimental procedure on a three-point scale ('definitely believed the cover story;' 'somewhat believed the cover story;' 'did not believe the cover story').

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 21. Results were interpreted as significant when $p < .05$. To investigate baseline differences between the groups, univariate analyses of variance (ANOVAs) and χ^2 -tests were calculated. Another χ^2 -test examined whether the groups differed in their behavioral outcome (decision to take the pill). The effect of time on intentions to take the medication and between-group differences in this outcome were analyzed with a mixed 3x3 analysis of covariance (ANCOVA). The ANCOVA included the between-group factor *study group* (PC group, DC group, control group) and the within-subject factor *time* with three assessment points (baseline, post-induction, post-consultation). Intentions to take the medication served as dependent variables and were operationalized as the change scores (1) baseline minus baseline score (fixed to zero), (2) post-induction minus baseline score, and (3) post-consultation minus baseline score. To control for baseline variations between participants, intention to take the medication at baseline was included as a covariate. Significant main and interaction effects indicated by the overall ANCOVA were examined with Bonferroni-adjusted post-hoc pair-wise comparisons (one-tailed tests). Post-hoc pair-wise comparisons between baseline and post-induction served as a manipulation check.

Table 2

Sample characteristics at baseline

	PC group (n = 40)	DC group (n = 40)	Control group (n = 40)	Group differences
Age, M (SD)	23.15 (2.98)	23.05 (2.97)	23.08 (3.08)	$F(2, 117) = 0.01; p = .988$
School qualifications, n (%)				$\chi^2(6) = 4.53; p = .605$
Below A-level	0	1 (2.5)	1 (2.5)	
A-level	28 (70.0)	28 (70.0)	30 (75.0)	
University degree	12 (30.0)	11(27.5)	9 (22.5)	
BMQ-General score, M (SD)	57.78 (7.96)	58.08 (7.91)	58.40 (9.14)	$F(2, 117) = 0.06; p = .946$
Intention to take the medication, M (SD)	41.03 (33.73)	59.43 (35.23)	47.13 (37.56)	$F(2, 117) = 2.78; p = .066$

Note: PC group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC group: doctor's consultation with doctor-centered communication style; Control group: no doctor's consultation; M = Mean; SD = standard deviation; n = number of participants; BMQ = Beliefs about Medicines Questionnaire, only the subscale BMQ-General was used with scores ranging between 17 and 85; Intention to take the medication was measured via a visual analogue scale with a range between 0 and 100.

RESULTS

Sample Characteristics

One hundred and twenty participants were included in the analyses (Figure 1). No differences between the groups at baseline were found, neither for demographic variables nor for the participants' beliefs about medicines (Table 2). Differences between groups in baseline intention to take the medication just failed to be significant ($F [2, 117] = 2.78; p = .066$).

Manipulation Check (Induction of critical Attitude)

Post-hoc pair-wise comparisons of the intention to take the medication between the baseline and post-induction assessment (mixed 3x3 ANCOVA, see Table 3) were significant in the PC group and control group. In the DC group they fell only short of significance. These findings demonstrate that the intention to take the medication decreased from baseline to post-induction assessment, and hence that the manipulation worked successfully.

Behavioral Test of Medication Intake

The χ^2 -test examining differences between the groups in their voluntary test behavior (actual intake of the placebo pill) after the doctor's consultation was not significant ($\chi^2 [2] = 0.61; p = .736$). In total, 57.5% of all participants took the placebo pill (55.0% in the PC group, 62.5% in the DC group, and 55.0% in the control group).

Intention to take the Medication

Figure 3 illustrates the participants' changes in their intention to take the medication. The mixed 3x3 ANCOVA indicated a significant time*group interaction effect ($F [3.63, 210.23] = 3.52; p = .011$), meaning that the changes over time varied between the groups. Intention to take the medication at baseline was entered as a covariate ($F [1, 116] = 3.13; p = .079$) but was not significant. Neither time ($F [1.81, 210.23] = 0.64; p = .514$) nor group ($F [2, 116] = 0.61; p = .548$) showed main effects. Post-hoc pair-wise comparisons (Tables 3 and 4) confirmed a significant difference between the PC group and control group at post-consultation assessment: participants' intention to take the medication was higher when they received a consultation with a patient-centered communication style than when they received no consultation. There were no differences either between the PC and the DC group or between the DC and the control group (Table 4). Intention to take the medication significantly increased from post-induction to post-consultation assessment in the PC-group

only. It did not change significantly either in the DC group or in the control group (Table 3). These results indicate that participants' intention to take the medication increased following the doctor's consultation when the communication was patient-centered.

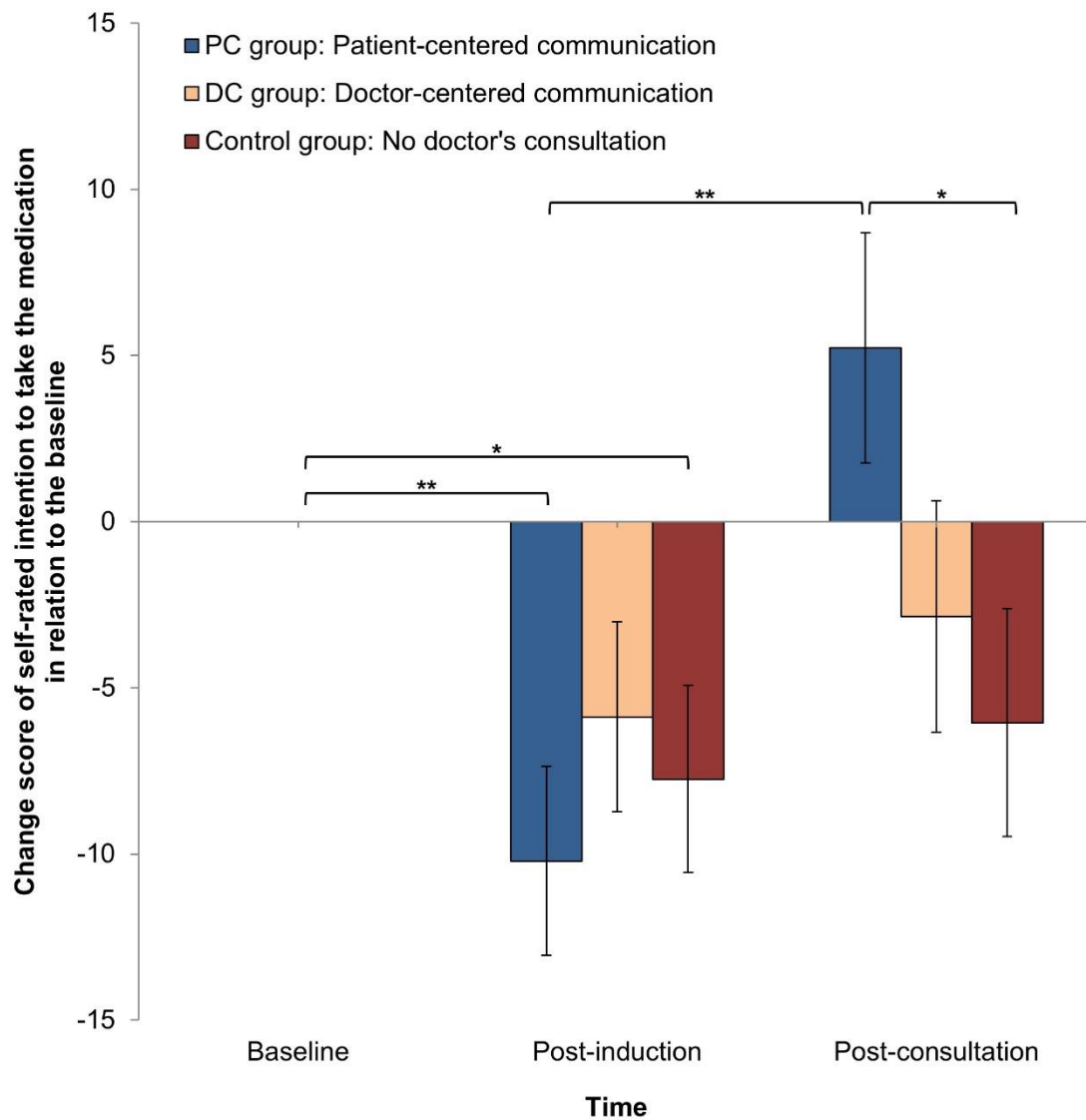


Figure 3. Results of the mixed 3x3 analysis of covariance. * $p \leq .05$. ** $p \leq .001$. Error bars indicate standard error.

Table 3

Post-hoc comparisons of time effects on change scores of intention to take the medication in each study group

Comparisons within groups	Mean difference	Standard error	p-value (one-tailed)	Confidence intervals	Effect size (Hedge's g)
PC group					
Post-induction – baseline	-10.21**	2.84	≤ .001	-17.10; -3.21	-0.69
Post-consultation – baseline	5.23	3.46	.200	-3.17; 13.64	0.31
Post-consultation – post-induction	15.44**	2.69	≤ .001	8.90; 21.97	0.66
DC group					
Post-induction – baseline	-5.87	2.85	.052	-12.80; 1.06	-0.51
Post-consultation – baseline	-2.86	3.48	.500	-11.31; 5.59	-0.24
Post-consultation – post-induction	3.02	2.70	.401	-3.55; 9.58	0.19
Control group					
Post-induction – baseline	-7.74*	2.82	.011	-14.58; -0.90	-0.64
Post-consultation – baseline	-6.05	3.43	.121	-14.38; 2.29	-0.43
Post-consultation – post-induction	1.69	2.67	.500	-4.79; 8.17	0.09

Note: PC group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC group: doctor's consultation with doctor-centered communication style; Control group: no doctor's consultation. * $p \leq .05$. ** $p \leq .001$. The results are controlled for baseline intention to take the medication.

Table 4

Post-hoc comparisons of group effects on baseline to post-induction and baseline to post-consultation change scores of intention to take the medication

Group comparisons	Mean difference	Standard error	p-value (one-tailed)	Confidence intervals	Effect size (Hedge's g)
Post-induction					
PC group – DC group	-4.33	4.07		-14.22; 5.55	-0.11
PC group – Control group	-2.47	3.99	.434	-12.15; 7.22	-0.10
DC group – Control group	1.87	4.02	.500	-7.89; 11.63	0.02
Post-consultation					
PC group – DC group	8.09	4.96	.158	-3.95; 20.14	0.39
PC group – Control group	11.28*	4.86	.033	-0.53; 23.09	0.51
DC group – Control group	3.19	4.90	.500	-8.71; 15.09	0.13

Note: PC group: doctor's consultation with patient-centered communication style; DC group: doctor's consultation with doctor-centered communication style; Control group: no doctor's consultation; * $p \leq .05$. The results are controlled for baseline intention to take the medication.

DISCUSSION

This experimental study assessed the influence of clinically relevant communication styles on participants' intentions to take a medicine and actual medication intake. In contrast to our hypothesis, the pretend doctor's communication style did not affect the participants' actual intake of the test pill. Nevertheless, there were group differences with regard to the self-rated intention to take the medication. Participants who received a pretend doctor's consultation with patient-centered communication showed a higher self-rated intention to take a concentration-enhancing medication compared to participants who did not receive a consultation. This finding is in line with the hypothesis. Between participants receiving patient-centered communication and those receiving doctor-centered communication, no differences in intention to take the medication were identified. This might be due to different reasons: First, it is conceivable that the research assistants in the role of the doctor did not implement the doctor-centered communication style as authentically as the patient-centered style. All research assistants were female and women tend to communicate in a more patient-centered way than men (Sandhu et al., 2009). Second, the DC group had higher baseline scores in their intention to take the medication and, in contrast to the other groups, the film did not lead to a significant decrease of intention to take the medication in this group. Probably, the latter two coincidences might explain why the difference between DC and PC group after the consultations failed significance. However, intention to take the medication increased significantly over time only when participants received patient-centered communication; when participants received doctor-centered communication or no consultation, their intention to take the medication did not change. The results are in line with former studies reporting positive effects of physicians' communication on patients' health decision-making, e.g. the decision to take medication (Bieber et al., 2004; Nicolai et al., 2016). To the best of our knowledge, this investigation is one of the very first to support these findings experimentally. It can be assumed that health care providers' consultations can positively influence intentions to take a medication, when the communication is patient-centered. Thus, the current study contributes to a better understanding of variables influencing patients' health decision-making.

In contrast to the self-rated intention to take the medication, there were no differences between the groups regarding the intake of the test pill. This discrepancy could be interpreted according to Ajzen's Theory of Planned Behavior (Ajzen, 1985, 2002). Intention and behavior correlate strongly, but intentions do not always predict behavior because perceived behavioral control influences action as well (Armitage & Conner, 2001). It is possible that participants

perceived low behavioral control in the experimental setting because of social desirability. They may have decided to take the pill because they thought that was desired by the experimenter, while their own actual intention may have been different. Another explanation for the discrepancy between the two outcomes may be the measures' different sensitivities. Admittedly, test pill intake is a direct behavioral outcome and therefore more explicit than self-rating. On the other hand, it simply generates a dichotomous result (Yes/No), while the visual analogue scale for self-rating allows more differentiation in the degree of intention and the revealing of trends or patterns (Lam & Fresco, 2015). According to one meta-analysis, the effects of adherence on different health outcomes are moderated by the kind of adherence measurement used (DiMatteo et al., 2002). The authors of the respective meta-analysis recommended that nonspecific and patient reported measures of health behavior should not be neglected, and they emphasized the importance of using continuous instead of dichotomous measures. For this reason, the importance of our findings concerning the self-rated intention to take the medication should not be minimized because it still reflects participants' preferences.

The assessment of the participants' decision-making via two different measurements as well as the high standardization of all procedures are strengths that contribute to the relevance of our study. Besides, several limitations must be considered. First, a non-clinical sample was investigated, meaning that the supposed medication had less personal relevance for the participants compared to patients who hope to recover from unpleasant conditions. The laboratory situation is not a perfect reflection of reality, and the doctors' consultations were not performed by real physicians but by graduate psychology students acting as doctors. For these reasons, and because of the sample's selectivity on sex, age, and educational level, external validity is limited. Furthermore, the baseline differences between the groups in intentions to take the medication must be considered. Although not significant, these differences are still noteworthy. Since participants were randomly allocated to the three groups, these differences were not due to systematic effects. In addition, they were statistically controlled for by including the baseline scores as a covariate.

The current study presents important implications for both practice and future research. Subsequent studies including real physicians, clinical samples and medication that is specifically relevant to them are needed, as well as an investigation of the effect of doctor-patient communication on other health decisions such as starting or adhering to long-term treatments. Although the current study is a first proof-of-principle trial which did not investigate real physicians, the findings still emphasize the importance of face-to-face

interaction in health care. Since our findings indicate that patient-centered communication has a beneficial effect on the intention to take a medication, health care providers should be trained in patient-centered communication skills and use this consultation style systematically when prescribing medication or making shared treatment decisions with patients. In conclusion, this study provides important evidence for how to improve health decision-making concerning simple medical choices and emphasizes the importance of patient-centered communication.

Funding details: The study was partially supported by the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) under grant RI 574/22–1.

Disclosure statement: The authors declare that they have no conflicts of interest.

REFERENCES

- Adams, R. J., Smith, B. J., & Ruffin, R. E. (2001). Impact of the physician's participatory style in asthma outcomes and patient satisfaction. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 86(3), 263–271. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63296-6](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63296-6)
- Ajzen, I. (1985). From intention to action. In J. Kuhl & J. Beckmann (Eds.), *Action-control: From cognition to behavior* (pp. 11–39). Springer.
- Ajzen, I. (2002). Perceived behavioral control, self-efficacy, locus of control, and the theory of planned behavior. *Journal of Applied Social Psychology*, 32(4), 665–683. <https://doi.org/10.1111/j.1559-1816.2002.tb00236.x>
- Armitage, C. J., & Conner, M. (2001). Efficacy of the theory of planned behaviour: A meta-analytic review. *British Journal of Social Psychology*, 40, 471–499. <https://doi.org/doi-ez.statsbiblioteket.dk:12048/10.1348/014466601164939>
- Ashraf, A. A., Colakoglu, S., Nguyen, J. T., Anastasopoulos, A. J., Ibrahim, A. M. S., Yueh, J. H., Lin, S. J., Tobias, A. M., & Lee, B. T. (2013). Patient involvement in the decision-making process improves satisfaction and quality of life in postmastectomy breast reconstruction. *Journal of Surgical Research*, 184(1), 665–670. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.04.057>

Bieber, C., Müller, K. G., Blumenstiel, K., Schuller-Roma, B., Richter, A., Hochlehnert, A., Wilke, S., & Eich, W. (2004). Partizipative Entscheidungsfindung (PEF) mit chronischen Schmerzpatienten: Der Patient als Partner im medizinischen Entscheidungsprozess. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 47(10), 985–991. <https://doi.org/10.1007/s00103-004-0914-4>

Clayman, M. L., Bylund, C. L., Chewning, B., & Makoul, G. (2016). The Impact of Patient Participation in Health Decisions Within Medical Encounters: A Systematic Review. *Medical Decision Making*, 36(4), 427–452. <https://doi.org/10.1177/0272989X15613530>

Clucas, C., Harding, R., Lampe, F., Anderson, J., Date, H., Johnson, M., Edwards, S., Fisher, M., & Sherr, L. (2011). Doctor-patient concordance during HIV treatment switching decision-making. *HIV Medicine*, 12(2), 87–96. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2010.00851.x>

DiMatteo, M. R., Giordani, P. J., Lepper, H. S., & Croghan, T. W. (2002). Patient adherence and medical treatment outcomes: A meta-analysis. *Medical Care*, 40(9), 794–811. <https://doi.org/10.1097/01.MLR.0000024612.61915.2D>

Epstein, R. M., & Street, R. L. (2007). Patient-centered communication in cancer care: Promoting healing and reducing suffering (NIH Public). National Cancer Institute. [https://doi.org/NIH Publication No. 07-6225](https://doi.org/NIH%20Publication%20No.%2007-6225).

Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39(2), 175–191. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>

Fissler, T., Bientzle, M., Cress, U., & Kimmerle, J. (2015). The Impact of Advice Seekers' Need Salience and Doctors' Communication Style on Attitude and Decision Making: A Web-Based Mammography Consultation Role Play. *JMIR Cancer*, 1(2), e10. <https://doi.org/10.2196/cancer.4279>

Graugaard, P. K., Eide, H., & Finset, A. (2003). Interaction analysis of physician-patient communication: The influence of trait anxiety on communication and outcome. *Patient Education and Counseling*, 49(2), 149–156. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(02\)00074-5](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(02)00074-5)

Graugaard, P. K., & Finset, A. (2000). Trait anxiety and reactions to patient-centered and doctor-centered styles of communication: An experimental study. *Psychosomatic Medicine*, 62, 33–39. <https://doi.org/10.1097/00006842-200001000-00005>

Hargraves, I., LeBlanc, A., Shah, N. D., & Montori, V. M. (2016). Shared Decision Making: The need for patient-clinician conversation, not just information. *Health Affairs*, 35(4), 627–629. <https://doi.org/10.1377/hlthaff.2015.1354>

Hasson, D., & Arnetz, B. B. (2005). Validation and findings comparing VAS vs. Likert scales for psychosocial measurements. *International Electronic Journal of Health Education*, 8, 178–192. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-5-78>

Hiller, A., Guillemin, M., & Delany, C. (2015). Exploring healthcare communication models in private physiotherapy practice. *Patient Education and Counseling*, 98(10), 1222–1228. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.07.029>

Horne, R., Weinman, J., & Hankins, M. (1999). The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health*, 14(1), 1–24. <https://doi.org/10.1080/08870449908407311>

Howick, J., Moscrop, A., Mebius, A., Fanshawe, T. R., Lewith, G., Bishop, F. L., Mistiaen, P., Roberts, N. W., Dieninytė, E., Hu, X. Y., Aveyard, P., & Onakpoya, I. J. (2018). Effects of empathic and positive communication in healthcare consultations: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 111(7), 240–252. <https://doi.org/10.1177/0141076818769477>

Irving, G., Neves, A. L., Dambha-Miller, H., Oishi, A., Tagashira, H., Verho, A., & Holden, J. (2017). International variations in primary care physician consultation time: A systematic review of 67 countries. *British Medical Journal Open*, 7(10), e017902. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017902>

Joseph-Williams, N., Edwards, A., & Elwyn, G. (2014). Power imbalance prevents shared decision making. *BMJ (Online)*, 348(May), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.g3178>

Kim, S., Bae, J. M., Kim, Y. W., Ryu, K. W., Lee, J. H., Noh, J. H., Sohn, T. S., Hong, S. K., Lee, M. K., Park, S. M., & Yun, Y. H. (2008). Self-reported experience and outcomes of care among stomach cancer patients at a median follow-up time of 27 months from

diagnosis. *Supportive Care in Cancer*, 16(7), 831–839. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0340-x>

Lam, W. Y., & Fresco, P. (2015). Medication adherence measures: An overview. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/217047>

Lloyd, A., Joseph-Williams, N., Edwards, A., Rix, A., & Elwyn, G. (2013). Patchy “coherence”: Using normalization process theory to evaluate a multi-faceted shared decision making implementation program (MAGIC). *Implementation Science*, 8(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/1748-5908-8-102>

McMillan, S. S., Kendall, E., Sav, A., King, M. A., Whitty, J. A., Kelly, F., & Wheeler, A. J. (2013). Patient-centered approaches to health care. *Medical Care Research and Review*, 70(6), 567–596. <https://doi.org/10.1177/1077558713496318>

Moosbrugger, H., Oehlschlägel, J., & Steinwascher, M. (2011). *Frankfurter Aufmerksamkeits-Inventar 2 (FAIR-2)*. Verlag Hans Huber.

Neumann, M., Wirtz, M., Bollschweiler, E., Mercer, S. W., Warm, M., Wolf, J., & Pfaff, H. (2007). Determinants and patient-reported long-term outcomes of physician empathy in oncology: A structural equation modelling approach. *Patient Education and Counseling*, 69, 63–75. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2007.07.003>

Nicolai, J., Buchholz, A., Seefried, N., Reuter, K., Härter, M., Eich, W., & Bieber, C. (2016). When do cancer patients regret their treatment decision? A path analysis of the influence of clinicians’ communication styles and the match of decision-making styles on decision regret. *Patient Education and Counseling*, 99(5), 739–746. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.11.019>

Nishioka, M., Okuyama, T., Uchida, M., Aiki, S., Ito, Y., Osaga, S., Imai, F., & Akechi, T. (2019). What is the appropriate communication style for family members confronting difficult surrogate decision-making in palliative care?: A randomized video vignette study in medical staff with working experiences of clinical oncology. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 49(1), 48–56. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy178>

Operskalski, J. T., & Barbey, A. K. (2016). Risk literacy in medical decision-making. *Science*, 352(6284), 413–414. <https://doi.org/10.1126/science.aaf7966>

Reyna, V. F., Nelson, W. L., Han, P. K., & Pignone, M. P. (2015). Decision making and cancer. *American Psychologist*, 70(2), 105–118. <https://doi.org/10.1037/a0036834>

Riedl, D., & Schüßler, G. (2017). The influence of doctor-patient communication on health outcomes: A systematic review. *Zeitschrift Für Psychosomatische Medizin Und Psychotherapie*, 63(2), 131–150. <https://doi.org/10.13109/zptm.2017.63.2.131>

Sandhu, H., Adams, A., Singleton, L., Clark-Carter, D., & Kidd, J. (2009). The impact of gender dyads on doctor-patient communication: A systematic review. *Patient Education and Counseling*, 76(3), 348–355. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2009.07.010>

Schapira, M. M., Aggarwal, C., Akers, S., Aysola, J., Imbert, D., Langer, C., Simone, C. B., Strittmatter, E., Vachani, A., & Fraenkel, L. (2016). How patients view lung cancer screening: The role of uncertainty in medical decision making. *Annals of the American Thoracic Society*, 13(11), 1969–1976. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-290OC>

Schomacher, J. (2008). Gütekriterien der visuellen Analogskala zur Schmerzbewertung. *Physioscience*, 4(03), 125–133. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1027685>

Spencer, K. L., Hammad Mrig, E., Matlock, D. D., & Kessler, E. R. (2017). A Qualitative Investigation of Cross-domain Influences on Medical Decision Making and the Importance of Social Context for Understanding Barriers to Hospice Use. *Journal of Applied Social Science*, 11(1), 48–59. <https://doi.org/10.1177/1936724417692377>

Stern, R. A., Arruda, J. E., Hooper, C. R., Wolfner, G. D., & Morey, C. E. (1997). Visual analogue mood scales to measure internal mood state in neurologically impaired patients: Description and initial validity evidence. *Aphasiology*, 11(1), 59–71. <https://doi.org/10.1080/02687039708248455>

Stiggelbout, A. M., Pieterse, A. H., & De Haes, J. C. J. M. (2015). Shared decision making: Concepts, evidence, and practice. *Patient Education and Counseling*, 98(10), 1172–1179. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2015.06.022>

Wodskou, P. M., Høst, D., Godtfredsen, N. S., & Frølich, A. (2014). A qualitative study of integrated care from the perspectives of patients with chronic obstructive pulmonary disease and their relatives. *BMC Health Services Research*, 14(471), 1–11. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-14-471>

Zikmund-Fisher, B. J., Fagerlin, A., & Ubel, P. A. (2010). Risky feelings: Why a 6% risk of cancer does not always feel like 6%. *Patient Education and Counseling*, 81(SUPPL. 1), 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.pec.2010.07.041>

Zwingmann, J., Baile, W. F., Schmier, J. W., Bernhard, J., & Keller, M. (2017). Effects of patient-centered communication on anxiety, negative affect, and trust in the physician in delivering a cancer diagnosis: A randomized, experimental study. *Cancer*, 123(16), 3167–3175. <https://doi.org/10.1002/cncr.30694>

Anhang A3: Studie 3

OPEN-LABEL PLACEBO TREATMENT: OUTCOME EXPECTATIONS AND GENERAL ACCEPTANCE IN THE LAY POPULATION

Wittkowski, Julia^{1*}, Rief, Winfried, PhD¹, and Doering, Bettina K, PhD²

¹Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Marburg, Germany

²Department of Clinical and Biological Psychology
Catholic University of Eichstätt-Ingolstadt
Eichstätt, Germany

*Corresponding author

Department of Clinical Psychology and Psychotherapy
Philipps-University of Marburg
Gutenbergstr. 18, 35032 Marburg, Germany
Telephone: 0049-(0)6421 28-24024
Fax: 0049-(0)6421 28-28904
E-mail: julia.wittkowski@uni-marburg.de
ORCID-ID: 0000-0002-6501-0221

Funding: The study was partially supported by a grant from the German Research Foundation (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG; RI 574/22–1).

Acknowledgements: We are grateful to Talitha Rommel, who implemented the recruitment.

Author declaration: The authors declare that they have no conflicts of interest.

ABSTRACT

Background: Most physicians sometimes apply therapies without specific active ingredients. Although patients seem to judge such placebo treatments as acceptable under certain circumstances, deception is still an ethical problem. Open-label placebos (OLPs) might be a promising approach to solve this dilemma. This study compared general acceptance and outcome expectations of OLPs and deceptive placebos (DPs).

Methods: In an experimental online study, 814 participants read a case vignette of a person with insomnia receiving a pill. The participants were then randomly allocated into two groups, where the second part of the vignette described the pill as either a deceptive placebo (DP group) or as an open-label placebo (OLP group). The Credibility/Expectancy Questionnaire (CEQ) assessed outcome expectations after the first (pre-assessment) and the second (post-assessment) parts of the vignette. Treatment acceptance was measured at post-assessment. Data from 798 participants were analyzed by a mixed multivariate analysis of variance (MANOVA), t-tests, and post-hoc mediation analyses.

Results: The MANOVA revealed a significant group main effect and a significant time x group interaction effect. At post-assessment, outcome expectations were higher in the DP group than in the OLP group. Acceptance of the placebo treatment was also higher in the DP group than in the OLP group. Mediation analyses confirmed that higher acceptance in the DP group was mediated by higher expectations.

Conclusions: Treatment expectations toward DPs were higher than toward OLPs. Surprisingly, the application of DPs was rated as more acceptable than OLPs. This result might be explained by indirect effects of treatment expectations.

Keywords: Placebo; Online Experiments; Vignette Measure; Attitude Measurement

INTRODUCTION

According to systematic reviews, placebo application is quite common in clinical practice. Although results vary considerably between different studies and different countries, a substantial number of physicians have obviously applied placebos of some form at least once in their careers [1,2]. This is not limited to pure placebos, meaning substances without any active agent, like sugar pills. Likewise, active therapies are, by definition, impure placebos when they are not supposed to affect the specific symptoms for which they are prescribed. Examples of impure placebos include antibiotics prescribed against viral infections, vitamin pills, or medication that is too low-dosed to cause pharmacological effects. Usually, patients are not informed, in these cases, that the therapies they receive have no specific effect on their complaints. Thus, applying impure placebos involves equal deception to pure placebos. While only a minority of physicians seem to apply pure placebos regularly, the majority (53–89%) use impure placebos, i.e., non-specific therapies, at least monthly [2]. Further, eliciting beneficial placebo effects was a frequently-mentioned reason for applying impure placebos [1,2].

A survey among patients and general practitioners in Switzerland indicates that patients tend to rate such placebo treatments as even more acceptable than physicians themselves [3]. Furthermore, in a study with U.S. patients, only 21.9% stated that it was never acceptable for physicians to apply a placebo treatment, while the vast majority judged placebo treatments as acceptable as long as physicians were certain about the benefits and the lack of harm [4,5]. Similarly, after receiving comprehensive information about beneficial placebo effects in depression, both healthy participants and patients with major depressive disorder in Israel expressed high rates of willingness to receive placebo treatments for future depression or general medical conditions. The majority of these participants did not even feel this would be deceitful or diminish their sense of autonomy [6]. However, deception remains an ethical problem. Different studies indicate that patients still regard honesty, transparency, and respect of their autonomy as crucial for medical treatments, including the use of placebos [4,5,7]. Furthermore, physicians seem to underestimate how many of their patients want to be explicitly informed before receiving non-specific therapies [3]. Open-label placebo (OLP) application seems to be a promising approach to reconcile patients' and doctors' agreement to placebo use, as well as the patients' right for transparency.

OLPs are placebos that are prescribed honestly, i.e., by informing patients they receive a placebo without deception. OLP application was first investigated by Kaptchuk and colleagues [8,9]. The information they provided to patients, a practice which was often adopted in later

OLP studies, included information about the positive effects of placebos on different symptoms, a brief explanation of classical conditioning as a potential placebo mechanism, and the indication that a positive attitude toward the intervention might be beneficial but not necessary. This implies that typical OLP applications are also combined with the verbal induction of positive outcome expectations. There is increasing evidence of positive clinical effects of OLPs on different medical conditions [10], e.g., irritable bowel syndrome [8], chronic pain [11,12], allergic rhinitis [13], cancer fatigue [14,15], and migraines [16]. These results indicate that especially those medical conditions, which cannot be attributed to clear and treatable causes and manifest in rather unspecific symptoms without dangerous consequences, seem to benefit from OLP treatment. For these conditions, OLPs seem to be a favorable alternative to deceptive placebos (DPs), including the aforementioned non-specific therapies. Given that laypeople seem to evaluate placebo application as unacceptable when they prioritize the deception over other issues [7], OLPs should be rated as more acceptable because they give patients the opportunity for an autonomous decision. This idea is supported by a telephone survey which indicated high acceptance of OLPs in laypeople; more than three-quarters of respondents thought it was acceptable for physicians to offer an OLP treatment for moderate, non-serious stomach pain [4]. Still, studies comparing the acceptance of DP and OLP treatments in the lay population, which would answer the question whether OLPs are rated as the more acceptable method of placebo application, are lacking.

Acceptance of placebo treatments is not only related to transparent information, but also to participants' outcome expectations. Qualitative data provides evidence that placebos are only rated as acceptable when they are expected to be effective [7]. With DPs, outcome expectations constitute an essential underlying mechanism [17]. The induction of positive expectations augments placebo effects [18,19], but there is evidence that this is not the case for OLPs. In allergic rhinitis, OLP treatment was successful, but the effects did not further increase when positive treatment expectations were also induced [20]. Furthermore, many patients who participated in OLP studies and benefitted from the intervention denied having positive expectations. Instead, they often reported that they had undergone multiple unsuccessful treatments before, and therefore, they felt both despair and a strong desire for relief [9,21,22]. This interaction of despair and desire for relief might be a more important mechanism of OLP effects than expectations. Additionally, many laypersons seem to believe that placebos need to be applied with deception to have an effect [7]. Therefore, it can be assumed that outcome expectations are lower toward OLPs than DPs in the lay population.

Keeping in mind that a) DP application does occur quite often in routine healthcare and b) patients seem to endorse such placebo treatments but also wish to be honestly informed, investigating the applicability of OLPs in medical practice is important. To the best of our knowledge, no study has compared both outcome expectations and treatment acceptance of DPs and OLPs systematically. Our study set out to assess these two aspects in one design and include a large sample of the lay population.

We implemented an online vignette study to investigate, experimentally, how general acceptance and outcome expectations toward DPs and OLPs differ in the lay population. We chose sleep problems as the medical condition of interest because it often cannot be attributed to clear and treatable causes. After all participants had read a case vignette about a person suffering from insomnia and receiving a pill to aid the sleep problems, they were randomized into two groups. Depending on their allocation, they were assigned to subsequently read a different treatment vignette. In the deceptive placebo group (DP group), the treatment vignette described the pill as a DP, but in the open-label placebo group (OLP group), it was described as an OLP. Outcome expectancy and rationale credibility were measured before and after the treatment vignette, and treatment acceptance was measured afterwards. It was hypothesized that outcome expectancy would be higher in participants who read the DP treatment vignette, whereas treatment acceptance would be higher in participants who read the OLP treatment vignette.

METHODS

Participants and study procedure

Participants were recruited in September and October 2018 via mailing lists from the university, social media, and flyers in public buildings. The only inclusion criterion was a minimum age of 18 years. According to an *a priori* power analysis with G*Power 3.0.8 [23], 787 participants were required in order to detect a within-between interaction effect with small effect size ($f = 0.10$) using a multivariate analysis of variance with two groups and two measurement points, an α level of .05 and β of .80. To account for potential dropouts, the intended sample size was 800.

The online vignette study was approved by the local ethics committee of the university. It was implemented using SoSci Survey [24] and provided to participants at www.soscisurvey.de. Participation took approximately 15 minutes, and the survey could be

accessed from any device with internet access. Before starting the survey, participants had to give informed consent actively by ticking a box. Demographical data was assessed, the Beliefs about Medicines Questionnaire [25] had to be completed, and participants were asked about their knowledge and attitude concerning both placebos and soporifics. To ensure a similar level of knowledge in all participants, a short definition of the placebo effect was given, which was adopted from Fässler and colleagues [3]. Afterwards, participants read a case vignette which instructed them to imagine suffering from insomnia.

Case vignette (all participants): *Imagine you have suffered from sleep problems for a couple of months. In the evenings you often lie awake for one or two hours. [...] As a result, you feel tired and exhausted in the daytime. [...] You make an appointment in a specialized sleep laboratory. [...] The doctor offers you a medication against the sleeping disorder. [...] “I recommend you try these pills. This is a good and effective remedy against sleeping disorders and only has a few side effects. [...]”*

After this case vignette, participants had to complete the Credibility/Expectancy Questionnaire (CEQ) [26] and were then allocated randomly to one of two groups: the DP group or the OLP group. Depending on their allocation, they received a different treatment vignette. Both treatment vignettes had approximately the same word count and described a placebo intervention, either with deception or openly.

Treatment vignette DP group: *The doctor does not tell you that the pills are in fact placebos without an active agent. You do not even consider the pills to be a fake medication. [...] You lie down to sleep in the belief that you have taken a sleeping pill with active agent.*

Treatment vignette OLP group: *The doctor explains, “These pills are placebos without an active agent. Scientific research has shown that placebos can have a large positive effect on sleeping disorders and can improve symptoms. [...] The body can respond automatically to the intake although you know that it is placebo. [...]”*

Participants then completed the CEQ for the second time. Further, they answered two items concerning their treatment acceptance, which were adopted from Ortiz, Hull and Colloca [5]. The procedure of the study is shown in Figure 1. The vignettes can be read in full length in the supplementary material.

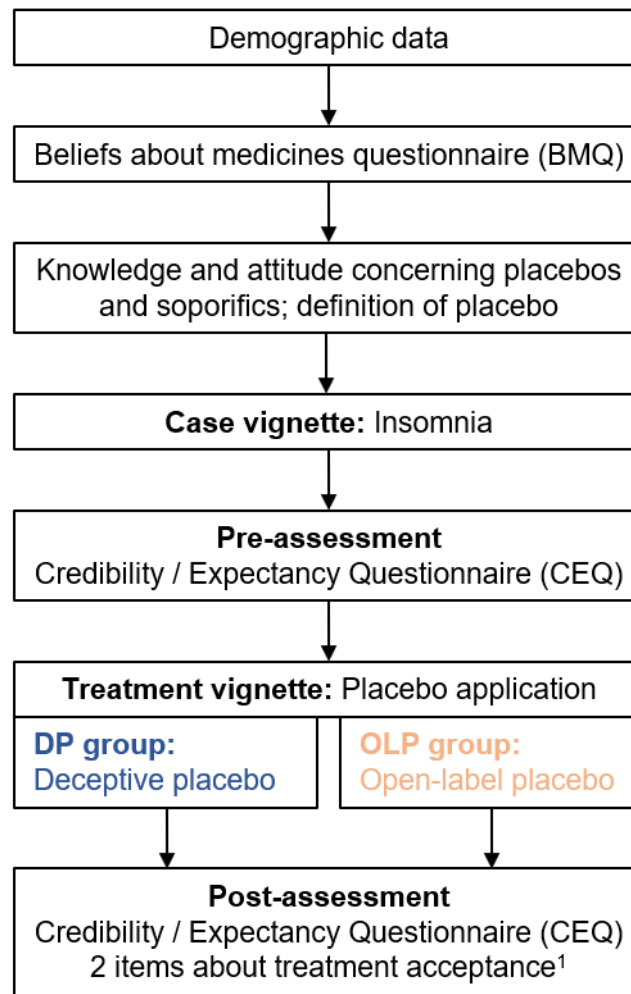


Figure 1. Procedure of the online study. The vignettes can be read in full length in the supplementary material.

Measures

Credibility/Expectancy Questionnaire (CEQ)

To investigate the participants' expectancy toward the described placebo interventions, the CEQ [26] was used. This questionnaire assesses the credibility of a treatment's rationale, which is a rather cognitively-based factor, and the expectancy toward the treatment's effectiveness, which is more affectively based. Both factors contain three items each, which are all answered on numeric rating scales, ranging either from 1 ("not at all") to 9 ("very much") or from 0% to 100%. For the evaluation, all scores need to be standardized before being summarized to the two factors. Both factors are assumed to have good internal consistency (Cronbach's $\alpha = .79-.90$) and good test-retest reliability (credibility: .75; expectancy: .82) [26]. Content validity and the two-factor structure of the CEQ have been confirmed [27,28].

Treatment acceptance

Two items, which were adopted from Ortiz, Hull and Colloca [5], were asked to assess the participants' acceptance of the placebo treatment: *Do you think it was acceptable for the doctor to try a placebo treatment in this situation?* (Item 1, 'situational acceptance') and *If you were the patient, would you be willing to take the treatment described in this way?* (Item 2, 'personal acceptance'). These items could be answered on five-point Likert scales ("No, not at all", "No", "Yes and no", "Yes", and "Yes, totally").

Further measures

In order to investigate baseline differences between the groups regarding their attitude toward medication, the Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) was used [25]. The questionnaire is divided into two parts: the BMQ-General and the BMQ-Specific. The first assesses beliefs about medication in general and was completed by all participants. It contains 17 items, in total, which provide four subscales: beliefs about the overuse, harm, and benefit of medicines, as well as beliefs about the sensitivity of one's own body to medicines. The BMQ-Specific assesses beliefs about the participants' personal medicines that are taken regularly and was therefore only completed by participants with chronic medical conditions. This scale includes two five-item subscales: beliefs about the necessity of the prescribed medicine and concerns about it. All items are rated on five-point Likert scales. There is evidence for both good internal consistency (Cronbach's $\alpha = .47-.86$) and test-retest reliability (.60-.78), as well as good criterion-related and discriminant validity of the BMQ [25].

To assess the participants' pre-existing knowledge about placebos and to ensure similar knowledge levels, four questions were asked and a short definition was given, both derived from Fässler, Gnädiger, Rosemann, and Biller-Adorno [3]. Equivalent questions were added about soporifics to ensure that participants were not already expecting a placebo application during the first part of the vignette.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 25. The significance level was set at $p < .05$. CEQ scores for each item were z-standardized and averaged to the means for the two factors: credibility and expectancy. To investigate baseline differences between the groups, univariate analyses of variance (ANOVAs) and χ^2 tests were calculated. To investigate within- and between-group differences regarding treatment expectancy and rationale credibility, a 2x2x2 mixed multivariate analysis of variance (MANOVA) was conducted. The

MANOVA included the following factors: time (pre-assessment: after case vignette; post-assessment: after treatment vignette), group (DP group; OLP group), and the dependent variables CEQ credibility and CEQ expectancy. Significant main and interaction effects indicated by the overall MANOVA were examined further using univariate ANOVAs and post-hoc *t*-tests (two-tailed). To compare treatment acceptance between the groups, two-tailed *t*-tests were calculated. Within the *t*-tests, homogeneity of variances was tested via Levene's tests. When Levene's tests were significant, the *t*-test statistics were adjusted respectively to correct for potential unequal variances.

For post-hoc analyses (cf. Results section), two separate mediation analyses were conducted using the PROCESS macro for SPSS [29] to investigate whether the effect of group (dummy-coded, OLP = 0, DP = 1) on the two treatment acceptance indices (Item 1 'situational acceptance' and Item 2 'personal acceptance' as outcome variables) was mediated by outcome expectations (post-assessment CEQ credibility and CEQ expectancy as mediator variables for both analyses).

RESULTS

Sample characteristics

Eight-hundred-fourteen participants completed the online survey. After the identification and exclusion of outliers ($n = 6$) and the exclusion of participants with missing data ($n = 10$), 798 participants were included (DP group: $n = 395$, OLP group: $n = 403$). Approximately 76% of the analyzed sample were female, and 71% declared not to suffer from a chronic disease. There were no differences between the groups in demographic variables, health status, beliefs about medicines and placebos, or CEQ scores at pre-assessment (see Tables 1 and 2).

Table 1

Sample characteristics at baseline: Demographic variables.

	DP group (<i>n</i> = 395)	OLP group (<i>n</i> = 403)	Group differences
Age in years¹, <i>n</i> (%)			χ^2 (4) = 3.00; <i>p</i> = .558
18–24	192 (48.6)	175 (43.4)	
25–39	125 (31.6)	145 (36.0)	
40–59	38 (9.6)	45 (11.2)	
60 and older	10 (2.5)	8 (2.0)	
Not specified	30 (7.6)	30 (7.4)	
Gender, <i>n</i> (%)			χ^2 (2) = 3.02; <i>p</i> = .221
Female	300 (75.9)	307 (76.2)	
Male	95 (24.1)	93 (23.1)	
Other	0 (0.0)	3 (0.7)	
Educational level², <i>n</i> (%)			χ^2 (2) = 3.39; <i>p</i> = .183
Below A-level	88 (22.3)	69 (17.1)	
A-level	176 (44.6)	189 (46.9)	
University degree	131 (33.2)	145 (36.0)	
Health status³, <i>n</i> (%)			χ^2 (1) = 0.02; <i>p</i> = .895
No chronic disease	282 (71.4)	286 (71.0)	
Chronic disease	113 (28.6)	117 (29.0)	

Note: DP group: Treatment vignette described deceptive placebo application; OLP group: Treatment vignette described open-label placebo application; M = Mean; SD = standard deviation; *n* = number of participants; ¹Age categories are summarized: Answer options were 18–19, 20–24, 25–29, 30–34, 35–39, 40–49, 50–54, 55–59, 60–64, 65 and older; ²Educational levels are summarized: Answer options were different German school qualifications; ³Health

status categories are summarized: Answer options were *healthy*, *acute illness*, *mild chronic disease*, *moderate chronic disease*, *severe chronic disease* (all explained briefly).

Table 2

Sample characteristics at baseline: Beliefs about medicines and placebos.

	DP group (n = 395)	OLP group (n = 403)	Group differences
BMQ scores, <i>M</i> (<i>SD</i>)			
General-Overuse	3.45 (0.82)	3.41 (0.81)	$F(1) = 0.37; p = .545$
General-Harm	2.43 (0.74)	2.46 (0.74)	$F(1) = 0.33; p = .566$
General-Benefit	3.76 (0.75)	3.73 (0.70)	$F(1) = 0.30; p = .586$
General-Sensitive	2.16 (0.98)	2.19 (0.93)	$F(1) = 0.17; p = .679$
Specific-Necessity	2.97 (1.17)	2.94 (1.22)	$F(1) = 0.04; p = .842$
Specific-Concerns	2.03 (0.73)	1.90 (0.68)	$F(1) = 2.23; p = .137$
Attitude placebo¹, <i>n</i> (%)			$\chi^2(3) = 1.60; p = .660$
Rather positive	100 (25.5)	106 (26.4)	
Rather neutral	248 (63.3)	248 (61.8)	
Rather negative	38 (9.7)	36 (9.0)	
Don't know	6 (1.5)	11 (2.7)	
Belief placebo effect², <i>n</i> (%)			$\chi^2(3) = 3.77; p = .287$
Often effective	278 (70.4)	272 (67.5)	
Only sometimes effective	108 (27.3)	112 (27.8)	
Not effective	4 (1.0)	10 (2.5)	
Don't know	5 (1.3)	9 (2.2)	

CEQ scores, *M* (*SD*)

Credibility	-0.02 (0.86)	0.02 (0.90)	$F(1) = 0.28; p = .597$
Expectancy	0.00 (0.91)	-0.00 (0.90)	$F(1) = 0.01; p = .943$

Note: DP group: Treatment vignette described deceptive placebo application; OLP group: Treatment vignette described open-label placebo application; *M* = Mean; *SD* = standard deviation; *n* = number of participants; BMQ = Beliefs about Medicines Questionnaire, scores can range between 1 and 5; ¹Attitude toward the term “placebo” was measured via the item *If you know the term placebo or have ever heard of it: The term is rather positive / neutral / negative for me / I don’t know*; ²Belief in placebo effects was measured via the item *Do you think that physical complaints can get better just because you believe in the effect of a therapy? Yes, even quite often / Yes, but only sometimes / No / I don’t know*; CEQ = Credibility/Expectancy Questionnaire, scores are z-standardized.

Rationale credibility and treatment expectancy

A MANOVA indicated a significant main effect of group ($F[2, 795] = 20.25; p \leq .001$) and a significant time x group interaction effect ($F[2, 795] = 38.97; p \leq .001$) using Pillai’s trace. Time did not have a main effect ($F[2, 795] = 0.01; p = .990$). Separate univariate ANOVAs also indicated significant effects of group for both credibility ($F[1, 796] = 31.21; p \leq .001$) and expectancy ($F[1, 796] = 39.05; p \leq .001$), as well as significant time x group interaction effects for both credibility ($F[1, 796] = 65.16; p \leq .001$) and expectancy ($F[1, 796] = 74.35; p \leq .001$), meaning that changes in the CEQ scores over time varied between groups.

Post-hoc *t*-tests confirmed that, in both credibility and expectancy, the groups differed significantly at the post-assessment, with higher scores in the DP group than in the OLP group (credibility, corrected after significant Levene-test: $t[791.93] = -9.42; p \leq .001$; expectancy, corrected after significant Levene-test: $t[794.71] = -10.19; p \leq .001$). This indicates that participants’ outcome expectancy and rationale credibility were higher regarding the description of a DP application than regarding the description of an OLP application.

The post-hoc *t*-tests confirmed further that, in the DP group, both credibility and expectancy increased from pre- to post-assessment (credibility: $t[394] = -7.33; p \leq .001$; expectancy: $t[394] = -7.62; p \leq .001$). However, in the OLP group, both variables decreased

(credibility: $t [402] = 4.83$; $p \leq .001$; expectancy: $t [402] = 5.21$; $p \leq .001$). These results indicate that participants' outcome expectancy and rationale credibility were higher after reading the DP treatment vignette than after reading the case vignette. In contrast, when they read the OLP treatment vignette, both outcome expectancy and rationale credibility were lower than they had been after reading the case vignette. CEQ scores for the two groups and two assessment points are shown in Figure 2.

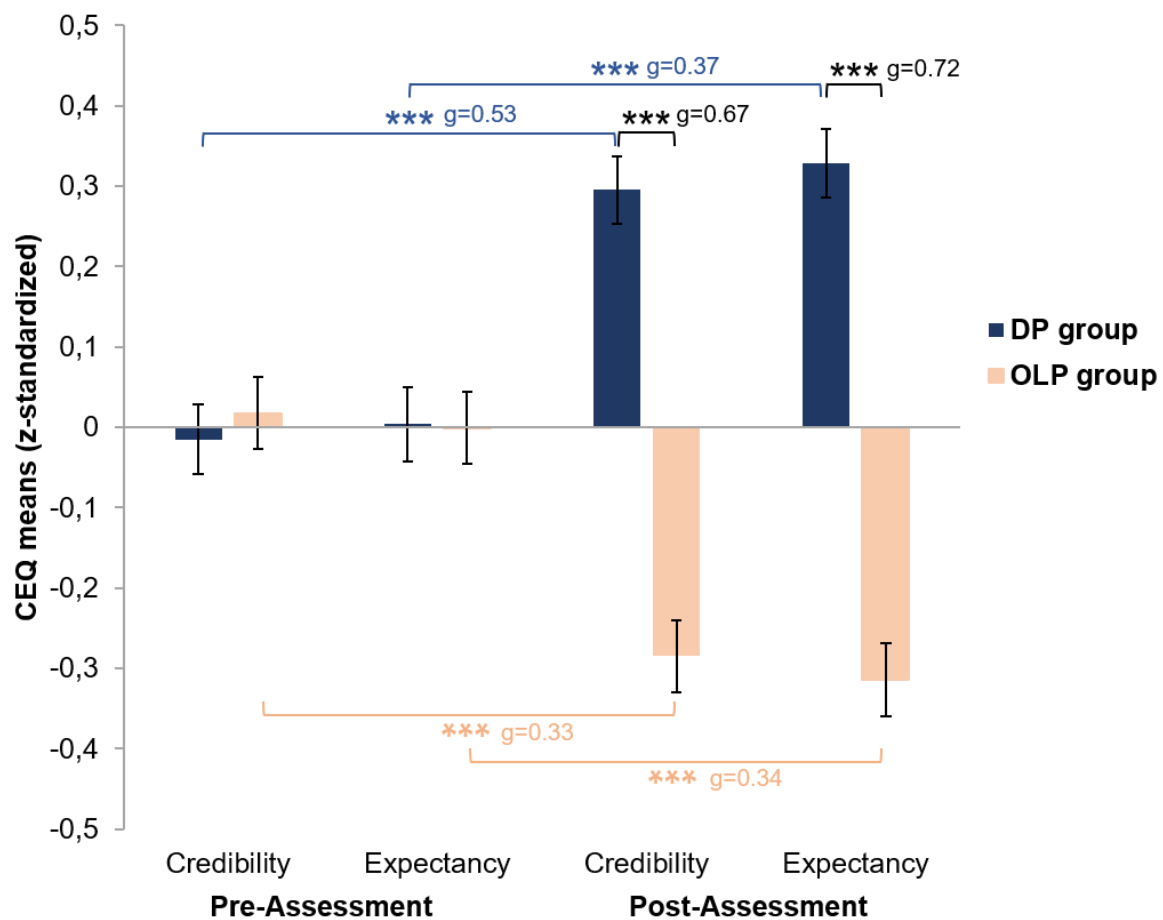


Figure 2. Results of the 2x2x2 mixed multifactorial analysis of variance. CEQ = Credibility/Expectancy Questionnaire. DP group: Treatment vignette described deceptive placebo application; OLP group: Treatment vignette described open-label placebo application. Error bars indicate standard error. Significant effects are indicated by *** $p \leq .001$. Effect sizes: Hedge's g .

Treatment acceptance

Figure 3 shows the participants' ratings of treatment acceptance for both groups and both items (see section on Measures). In both groups and items, more participants rated the treatment as acceptable than unacceptable. *T*-tests revealed significant differences between the groups with higher scores in the DP group than in the OLP group for both items (Item 1 'situational acceptance': $t = -2.51$; $p = .012$; Item 2 'personal acceptance': $t = -4.47$; $p \leq .001$). This indicates that participants rated the application of a DP as more acceptable than the application of an OLP.

Post-hoc analyses

Since the results concerning treatment acceptance were contrary to our hypothesis, we further investigated, via two mediation analyses, whether the effect of group on treatment acceptance was mediated by outcome expectations (CEQ credibility and CEQ expectancy as mediation variables). Diagrams of the mediation models with regression coefficients and direct and indirect effects are shown in Figure 4.

The mediation with Item 1 ('situational acceptance') as a dependent variable confirmed that there was a significant indirect effect of group on situational acceptance through CEQ credibility ($b = 0.24$; BCa CI [0.15, 0.34]). This indicates that participants reading the DP vignette had higher CEQ credibility scores which, in turn, led to higher situational acceptance. There was no significant indirect effect through CEQ expectancy ($b = 0.03$; BCa CI [-0.05, 0.12]).

The second post-hoc mediation analysis with the same independent and mediating variables but Item 2 ('personal acceptance') as a dependent variable confirmed that there also was a significant indirect effect of group on personal acceptance through CEQ credibility ($b = 0.32$; BCa CI [0.21, 0.45]). Additionally, there was a significant indirect effect through CEQ expectancy ($b = 0.17$; BCa CI [0.06, 0.29]). This indicates that participants reading the DP vignette had higher CEQ credibility and CEQ expectancy scores, which both led to higher personal acceptance.

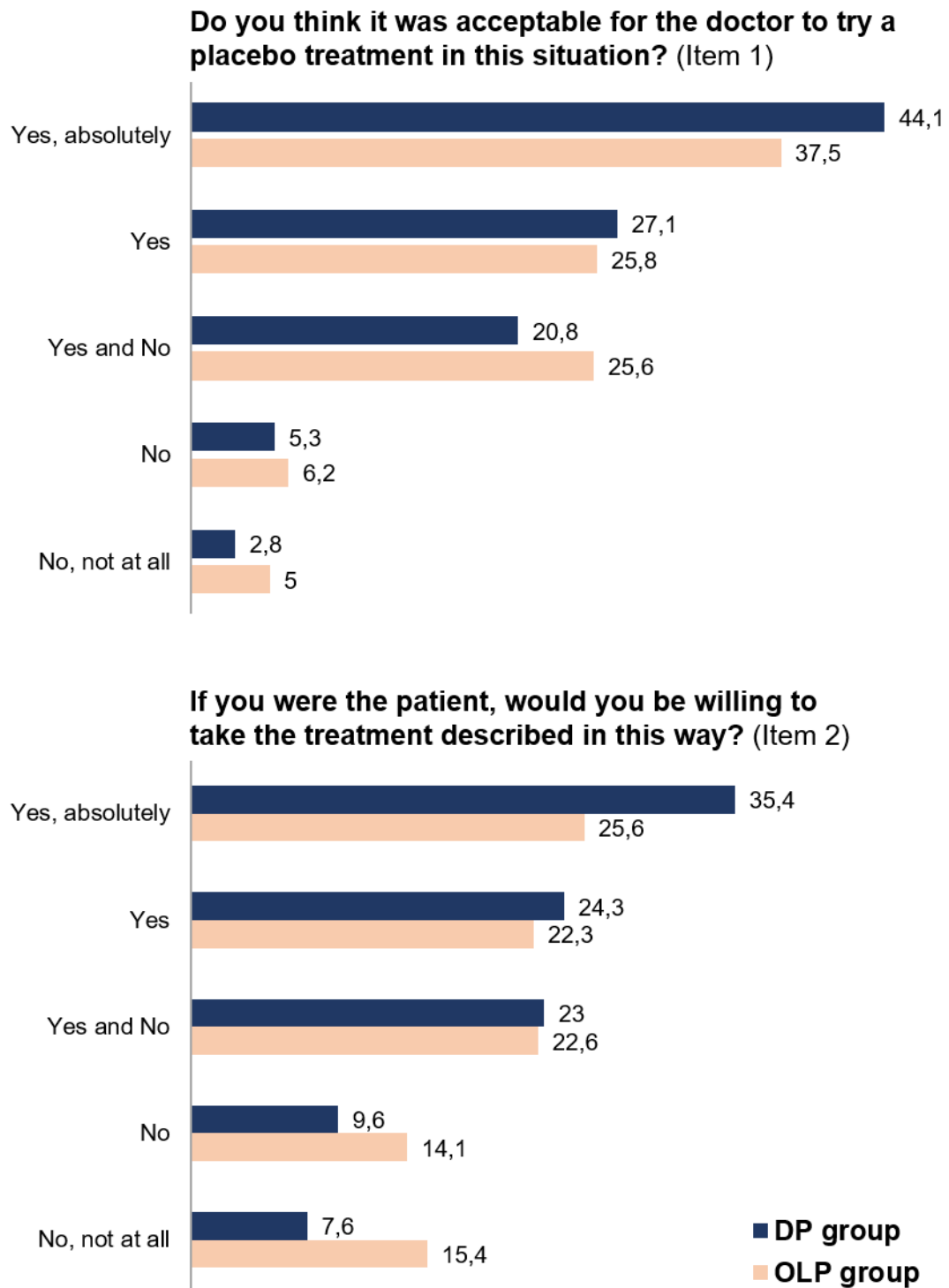


Figure 3. Participants' ratings of treatment acceptance per group and item in percent. DP group: Treatment vignette described deceptive placebo application. OLP group: Treatment vignette described open-label placebo application.

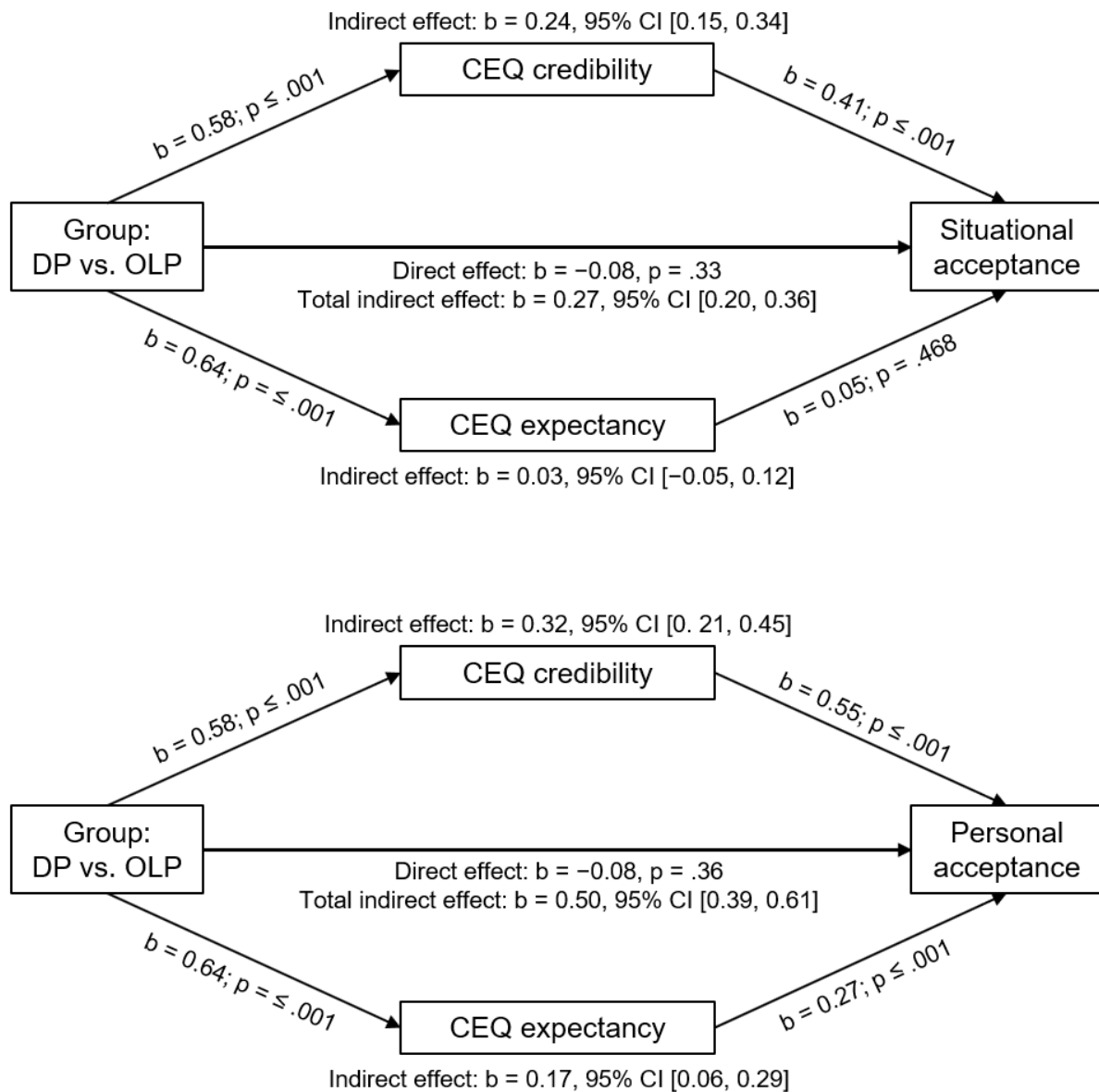


Figure 4. Models of treatment acceptance predicted by group and mediated by rationale credibility and outcome expectancy. The confidence intervals for the indirect effects are bias-corrected and accelerated bootstrapped confidence intervals based on 5000 samples. OLP = open-label placebo; DP = deceptive placebo; CEQ = Credibility/Expectancy Questionnaire.

DISCUSSION

This experimental online vignette study investigated outcome expectancy, rationale credibility, and treatment acceptance of DPs and OLPs in a large sample of the lay population in Germany. In line with the hypothesis, participants' outcome expectancy and rationale credibility were higher when they read a vignette about DP treatment than when they read a vignette about OLP treatment. For the DP treatment vignette, outcome expectancy and rationale credibility even increased in comparison to the case vignette read before, which described insomnia and the prescription of unlabeled "pills." This emphasizes that treatment expectations concerning DPs seem to be high in the lay population. In contrast, for the OLP treatment vignette, outcome expectancy and rationale credibility decreased compared to the case vignette. These results are in line with qualitative findings of OLP studies, in which participants denied having positive expectations toward the offered OLP treatment [21,30]. Also, in a qualitative focus group study, most participants suggested that placebos need to be applied with deception to have an effect [7].

Interestingly, our findings contrast with our hypothesis regarding treatment acceptance; participants rated DP treatment in insomnia as more acceptable than OLP treatment. This effect was the same for situational acceptance, meaning the acceptance of the doctor's decision in the particular situation, and for personal acceptance, meaning the participants' personal willingness to take the described treatment in the role of the patient. Since many patients regard physicians' honesty and transparency in providing information as crucial for medical treatments [4,5,7], we expected our participants to rate OLPs, which work without deception, as more acceptable than DPs, which diminish patients' opportunity to make an autonomous treatment decision. Our finding of DPs being more acceptable also contradicts the results of a previous survey, which found high acceptance scores for OLP treatment [4]. Descriptively, participants in this survey indicated even higher acceptance of OLPs (78.6%) than of DPs (70.9%). However, the differences were not tested for significance. To explore our finding further, we investigated, via post-hoc analyses, whether the effect of higher acceptance in participants reading the DP vignette was mediated by their higher ratings of rationale credibility and outcome expectancy. Regarding situational acceptance, there was an indirect effect through the participants' ratings of rationale credibility. Regarding personal acceptance, there were indirect effects both through rationale credibility and through outcome expectancy. This might explain our surprising finding. Participants of our study rated the DP treatment rationale as more credible than the OLP treatment rationale and believed DPs to be much more effective than OLPs. Situational

acceptance was, in turn, predicted by higher rationale credibility, and personal acceptance was predicted by both higher rationale credibility and higher outcome expectancy. These mediation effects could be, at least, one reason why participants rated DPs as more acceptable than OLPs. This interpretation is supported by the mentioned focus group study, in which most participants evaluated placebos from a “consequentialist perspective;” if they expected placebos to be beneficial, they also rated them as acceptable. Thus, participants who did not assume placebos to be effective rated them as unacceptable [7]. Possibly, the participants of our study prioritized potential benefits over the harm to their autonomy by deception. Therefore, they rated that treatment, which they found to be more credible and—when it came to their personal treatment decisions—expected to be more effective, as more acceptable. From this perspective, it is plausible that laypersons do not accept a treatment that they do not expect to improve their symptoms, even if it is explained transparently. Accordingly, our findings regarding outcome expectations and treatment acceptance of different placebo applications still seem to be consistent within our sample. However, since our conclusions are based on a post-hoc analysis, the proposed explanation needs to be substantiated by further studies.

The large sample size is one of our study’s strengths, contributing to the robustness of our findings. Furthermore, we implemented an innovative online trial design with an experimental character and used well-validated measures. However, some limitations must also be mentioned. First, the majority of our sample included young and highly-educated females. This limits generalizability. Selectivity of samples, especially concerning gender, is a common problem of online trials or surveys and has been reported in similar studies [4–6]. Second, even though the items we used for the assessment of treatment acceptance have already been used in a previous study by Ortiz et al. (2016), it would be preferable to apply scales including several items. Third, experimental OLP research must ensure structural equivalence in OLP and control group treatments [31]. We used a very well-established rationale for describing the OLP treatment. However, the wordings of the treatment rationale for OLP and DP might have varied in some aspects that may have inadvertently contributed to differential treatment credibility: Wording of OLP was potentially more technical and referring to scientific results. These aspects contributing to treatment credibility should be subject of further investigations. Finally, we did not integrate a qualitative assessment in our survey, which might have provided additional explanations as to why participants rated OLPs as less acceptable than DPs. Nevertheless, given that qualitative data on this object is already existing, limiting our study to quantitative measures enabled an efficient assessment in a large sample. To the best of our knowledge, our study is one of the very first comparing both outcome expectancy and treatment acceptance of

DPs and OLPs in the lay population systematically. Furthermore, the quantitative assessment allowed us to analyze, post-hoc, which variables mediated the effect of group on treatment acceptance, which led to very interesting further results and a plausible explanation for the surprising finding.

Thus, the mentioned limitations can stipulate future research. Replication studies with more heterogeneous demographic characteristics are an important next step. In this context, it could also be interesting to investigate if patient and healthy samples differ in their attitudes concerning placebo applications. Furthermore, our findings renew questions regarding the role of expectations in OLP treatment. Although positive expectations might not be a major mechanism of OLPs, they seem to be essential to strengthen general acceptance, which, in turn, is crucial if physicians intend to apply OLPs in clinical practice. Some implications for practice can already be inferred. Given that physicians already apply non-specific therapies, i.e., impure placebos, regularly [1,2], our findings can help indicate when patients might endorse such a treatment: The higher the laypersons' expectations toward placebos are, the higher the probability that they would find placebo applications acceptable. Therefore, physicians should assess their patients' expectations before offering a non-specific treatment.

In conclusion, this study gives important evidence of OLP treatment acceptance and expectancy in the lay population in comparison to DP treatment. It emphasizes that outcome expectations toward DPs are much higher than toward OLPs, and thus, confirms previous qualitative evidence in an experimental approach with a large layperson sample. While acceptance rates toward placebo treatments, in practice, were generally high, they were even higher toward DPs than toward OLPs. One reason for this might be that higher placebo treatment acceptance was predicted by higher outcome expectations. Our study, therefore, both highlights important directions for future research and contributes to a better understanding of laypersons' attitudes toward placebo treatments.

COMPLIANCE WITH ETHICAL STANDARDS

Conflict of Interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent: Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

REFERENCES

1. Fässler M, Meissner K, Schneider A, Linde K. Frequency and circumstances of placebo use in clinical practice - a systematic review of empirical studies. *BMC Med.* 2010;8.
2. Linde K, Atmann O, Meissner K, Schneider A, Meister R, Kriston L, et al. How often do general practitioners use placebos and non-specific interventions? Systematic review and meta-analysis of surveys. *PLoS One.* 2018;13:1–15.
3. Fässler M, Gnädinger M, Rosemann T, Biller-Andorno N. Placebo interventions in practice: A questionnaire survey on the attitudes of patients and physicians. *Br J Gen Pract.* 2011;61:101–7.
4. Hull SC, Colloca L, Avins A, Gordon NP, Somkin CP, Kaptchuk TJ, et al. Patients' attitudes about the use of placebo treatments: Telephone survey. *BMJ.* 2013;347:1–9.
5. Ortiz R, Hull SC, Colloca L. Patient attitudes about the clinical use of placebo: Qualitative perspectives from a telephone survey. *BMJ Open.* 2016;6.
6. Feffer K, Lichtenberg P, Becker G, Bloch Y, Netzer R, Nitzan U. A comparative study with depressed patients on the acceptability of placebo use. *Gen Hosp Psychiatry.* 2016;41:53–6.
7. Bishop FL, Aizlewood L, Adams AEM. When and why placebo-prescribing is acceptable and unacceptable: A focus group study of patients' views. *PLoS One.* 2014;9.
8. Kaptchuk TJ, Friedlander E, Kelley JM, Sanchez MN, Kokkotou E, Singer JP, et al. Placebos without deception: A randomized controlled trial in irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2010;5.
9. Ballou S, Kaptchuk TJ, Hirsch W, Nee J, Iturrino J, Hall KT, et al. Open-label versus double-blind placebo treatment in irritable bowel syndrome: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2017;18:1–15.
10. Charlesworth JEG, Onakpoya I, Petkovic G, Kelley JM, Hunter M, Roberts N, et al. Effects of placebos without deception compared with no treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med.* 2017;10:97–107.

11. Carvalho C, Caetano JM, Cunha L, Rebouta P, Kaptchuk TJ, Kirsch I. Open-label placebo treatment in chronic low back pain: A randomized controlled trial. *Pain*. 2016;157:2766–72.
12. Kleine-Borgmann J, Schmidt K, Hellmann A, Bingel U. Effects of open-label placebo on pain, functional disability, and spine mobility in patients with chronic back pain: a randomized controlled trial. *Pain*. 2019;160:2891–7.
13. Schaefer M, Harke R, Denke C. Open-label placebos improve symptoms in allergic rhinitis: A randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2016;85:373–4.
14. Hoenemeyer TW, Kaptchuk TJ, Mehta TS, Fontaine KR. Open-label placebo treatment for cancer-related fatigue: A randomized-controlled clinical trial. *Sci Rep*. 2018;8:2784.
15. Zhou ES, Hall KT, Michaud AL, Blackmon JE, Partridge AH, Recklitis CJ. Open-label placebo reduces fatigue in cancer survivors: A randomized trial. *Support Care Cancer*. 2018;
16. Kam-hansen S, Jakubowski M, Kelley JM, Kirsch I, Hoaglin DC, Kaptchuk TJ, et al. Altered placebo and drug labeling changes the outcome of episodic migraine attacks. *Sci Transl Med*. 2014;6:1–9.
17. Schedlowski M, Enck P, Rief W, Bingel U. Neuro-bio-behavioral mechanisms of placebo and nocebo responses: Implications for clinical trials and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2015;67:697–730.
18. Colloca L, Lopiano L, Lanotte M, Benedetti F. Overt versus covert treatment for pain, anxiety, and Parkinson’s disease. *Lancet Neurol*. 2004;3:679–84.
19. Glombiewski JA, Rheker J, Wittkowski J, Rebstock L, Rief W. Placebo mechanisms in depression: An experimental investigation of the impact of expectations on sadness in female participants. *J Affect Disord*. 2019;256:658–67.
20. Schaefer M, Sahin T, Berstecher B. Why do open-label placebos work? A randomized controlled trial of an open-label placebo induction with and without extended information about the placebo effect in allergic rhinitis. *PLoS One*. 2018;13:1–14.
21. Kaptchuk TJ. Open-label placebo: Reflections on a research agenda. *Perspect Biol Med*. 2018;61:311–34.
22. Kaptchuk TJ, Miller FG. Open label placebo: Can honestly prescribed placebos evoke meaningful therapeutic benefits? *BMJ*. 2018;363:1–3.

23. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39:175–91.
24. Leiner DJ. SoSci Survey (version 3.0.00) [computer software] [Internet]. 2018. Available from: <https://www.sosicisurvey.de>
25. Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: The development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Heal*. 1999;14:1–24.
26. Devilly GJ, Borkovec TD. Psychometric properties of the credibility/expectancy questionnaire. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2000;31:73–86.
27. Mertens VC, Moser A, Verbunt J, Smeets R, Goossens M. Content validity of the credibility and expectancy questionnaire in a pain rehabilitation setting. *Pain Pract*. 2017;17:902–13.
28. Smeets RJEM, Beelen S, Goossens MEJB, Schouten EGW, Knottnerus JA, Vlaeyen JWS. Treatment expectancy and credibility are associated with the outcome of both physical and cognitive-behavioral treatment in chronic low back pain. *Clin J Pain*. 2008;24:305–15.
29. Hayes AF. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach. 2nd ed. New York, London: The Guilford Press; 2018.
30. Kaptchuk TJ, Shaw J, Kerr CE, Conboy LA, Kelley JM, Csordas TJ, et al. “Maybe I made up the whole thing”: Placebos and patients’ experiences in a randomized controlled trial. *Cult Med Psychiatry*. 2009;33:382–411.
31. Blease CR, Bernstein MH, Locher C. Open-label placebo clinical trials: Is it the rationale, the interaction or the pill? *BMJ Evidence-Based Med*. 2019;0:1–7

Anhang B: Curriculum Vitae

Der Lebenslauf ist nicht Teil dieser Veröffentlichung.

– Fortsetzung Lebenslauf –

Anhang C: Publikationsverzeichnis

Zeitschriftenartikel (peer-reviewed)

Wittkowski, J., Rief, W., Weiß, F., Doering, B. K., Kleinstäuber, M., Ruwoldt, S., Sarter, L., Thomas, R., & Rheker, J. (submitted). The effect of patient-centered communication on medication intake: An experimental investigation. Manuscript submitted for publication in *Psychology, Health & Medicine*.

Wittkowski, J., Rief, W., & Doering, B. K. (under review). Open-label placebo treatment: Outcome expectations and general acceptance in the lay population. Manuscript submitted for publication in *International Journal of Behavioral Medicine*.

Wittkowski, J., Rief, W., Glombiewski, J. A., Winkler, A., & Doering, B. K. (2020). Expectation-induced placebo effect on acute sadness in women with major depression: An experimental investigation. Manuscript accepted for publication in *Journal of Affective Disorders*.

Glombiewski, J. A., Rheker, J., **Wittkowski, J.**, Rebstock, L., & Rief, W. (2019). Placebo mechanisms in depression: An experimental investigation of the impact of expectations on sadness in female participants. *Journal of Affective Disorders*, 256, 658–667.

Kongressbeiträge

Wittkowski, J., Rief, W., & Doering, B. K. (2019). „Acceptance of open-label placebo treatments in the lay population”. Vortrag auf der 2. Konferenz der Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), Leiden, Niederlande.

Doering, B. K., Glombiewski, J. A., Rief, W., Winkler, A., & **Wittkowski, J.** (2019). „Expectation-induced placebo responses in major depression: An experimental investigation”. Vortrag auf der 2. Konferenz der Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), Leiden, Niederlande.

Fries, T., Rief, W., Glombiewski, J. A., **Wittkowski, J.**, & Kube, T. (2019). „How to administer deceptive and open-label placebos? A five-armed experimental study on sadness“. Posterpräsentation auf der 2. Konferenz der Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), Leiden, Niederlande.

Goehler, A. C., Winkler, A., **Wittkowski, J.**, & Hermann, C. (2019). „Relieving sad mood –

can a placebo be of help?“. Posterpräsentation auf der 2. Konferenz der Society for Interdisciplinary Placebo Studies (SIPS), Leiden, Niederlande.

Wittkowski, J., Glombiewski, J. A., Rief, W., Winkler, A., & Doering, B. K. (2019). „Investigating Mechanisms of the Placebo Response in Antidepressant Clinical Treatment: Ergebnisse der IMPACT-Studie“. Vortrag auf dem 37. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland.

Fries, T., Rief, W., Glombiewski, J. A., **Wittkowski, J.,** & Kube, T. (2019). „Wie kann die Wirkung verdeckter und offener Placebos optimiert werden? – Erkenntnisse eines fünfarmigen Experiments bei Traurigkeit“. Posterpräsentation auf dem 37. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Erlangen, Deutschland.

Wittkowski, J., Rief, W., Weiß, F., Doering, B. K., Kleinstäuber, M., & Rheker, J. (2018). „Patient-centered communication results in better medication adherence: A randomized controlled trial“. Posterpräsentation auf dem 15. International Congress of Behavioral Medicine (ICBM), Santiago de Chile, Chile.

Wittkowski, J., Rief, W., Weiß, F., Doering, B. K., Kleinstäuber, M., & Rheker, J. (2018). „Placebomechanismus Arzt–Patient Kommunikation: Wer schluckt die Pille wirklich?“. Vortrag auf dem 36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Landau in der Pfalz, Deutschland.

Wittkowski, J., Glombiewski, J. A., Rheker, J., Rebstock, L., & Rief, W. (2017). „Mechanismen der Placeboreaktion bei Antidepressiva-Studien: Eine experimentelle Untersuchung“. Posterpräsentation auf dem 35. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Psychologie, Fachgruppe Klinische Psychologie und Psychotherapie, Chemnitz, Deutschland.

Anhang D: Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, Julia Haas (geb. Wittkowski), dass ich meine Dissertation mit dem Titel „Wirkmechanismen des Placeboeffekts – Nutzen und Anwendbarkeit in medizinischen Behandlungen“ selbständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe, mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen und Hilfen bedient und alle vollständigen oder sinngemäß übernommenen Zitate als solche gekennzeichnet habe.

Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Ort, Datum

Julia Haas